



## *Lurasidona, estrenando antipsicótico en adolescentes*

Con la colaboración de la Fundación de Investigación Biomédica de la Princesa (FIB) y la Fundación Teófilo Hernando (FTH), Universidad Autónoma de Madrid.



Hospital Universitario  
de La Princesa

### :: ÍNDICE ::

#### EDITORIAL

- Terapia anti-amiloide beta para el alzheimer

#### ARTÍCULO

- Lurasidona, estrenando antipsicótico en adolescentes

#### VACUNAS COVID-19

- La AEMPS lanza una campaña sobre las garantías de las vacunas frente a la COVID-19
- Vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19

#### ENSAYOS CLÍNICOS

- Utilidad de la proteína C reactiva para guiar la prescripción de antibióticos en EPOC

#### FARMACOVIGILANCIA

- Fingolimod (▼Gilenya): nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de daño hepático
- Dimetilfumarato (Tecfidera®): nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- Dolutegravir durante el embarazo y riesgo de defectos del tubo neural
- Dimetilfumarato (Skilarence®): infección por herpes zóster, síndrome de Fanconi
- Eritromicina: acontecimientos cardiovasculares, estenosis pilórica infantil e interacción farmacológica con rivaroxaban
- Dronedarona: interacción con anticoagulantes directos (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)
- Brivudina (Nervinex®): Toxicidad potencialmente mortal de fluoropirimidinas si se administran poco antes, simultáneamente o en las 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con brivudina

#### ERRORES DE MEDICACIÓN

- Brilique® (ticagrelor) 60 mg y 90 mg comprimidos recubiertos con película
- Errores de medicación por posibles problemas de calidad

#### CASO CLÍNICO

- Aplicación de la farmacogenética en Psiquiatría: depresión resistente a tratamiento

### CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García  
Alberto Morell Baladrón  
Francisco Abad Santos

### SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:

Dolores Ochoa Mazarro  
SERVICIO DE FARMACOLOGÍA  
CLÍNICA:

### JEFE DE SECCIÓN

Francisco Abad Santos.

### FACULTATIVO ESPECIALISTA:

Dolores Ochoa Mazarro  
Gina Mejía Abril

Paola Agueda Camargo Mamani

### SUBDIRECTOR UNIDAD ENSAYOS

Manuel Román Martínez

### COORDINADOR UNIDAD ENSAYOS

Sergio Luquero Bueno

### INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad

Cristóbal de los Ríos

Francisco Javier Egea Máiquez

Samuel Martín Vilchez

### MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS

Eva Rodríguez Perera

Elena Santos Molina

Elena Pintos Sánchez

Paula Contonente de Ancos

### COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Beatriz Mariscal Campo

### CONTROL DE CALIDAD

M<sup>ª</sup> Eugenia Flores Ruiz

Jaime Pérez Calvo

### ENFERMERA DE ENSAYOS

Tamara de la Torre Muñoz

### INVESTIGADORES

### PREDOCTORALES:

Pablo Zubiaur Precioso

Gonzalo Villapalos García

### MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Diana María Campodónico

Ana Casajus Rey

Antía Gómez Fernández

### TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

Soledad Rubio Domínguez

### SECRETARIA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

Ana del Río Moreno

Rebeca Manzanares López

### DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y

### SECRETARÍA:

María Fagoaga Torija

### SERVICIO DE FARMACIA:

### JEFE DEL SERVICIO:

Alberto Morell Baladrón

### FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda

Amparo Ibáñez Zurriaga

Concepción Martínez Nieto.

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Iciar Cañamares Orbis

### DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga

Infarmex/ITH.

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRIME: Gráficas Maravillas, s.l.

ISSN: 1136-9450.

DEPÓSITO LEGAL: M-4580-1996

PdF se distribuye a médicos y personal sanitario del Hospital Universitario de la Princesa y sus centros de salud.

### CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacología Clínica//

Servicio de Farmacia,

Hospital Universitario de la Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006-Madrid

e-mail: francisco.abad@salud.madrid.org

## Terapia anti-amiloide beta para el alzheimer

Hace unos años, la ADDF (del inglés, Alzheimer's Drug Discovery Foundation), decidió no financiar los ensayos clínicos (EECC) con moléculas cuyas dianas estuvieran relacionadas con el péptido amiloide beta (A $\beta$ ). Esta drástica decisión se tomó sobre la base del continuo fracaso de esa aproximación farmacoterápica. Ello ha generado dudas sobre el dogma A $\beta$ -fosfotau-lesión neuronal. Sin embargo, los EECC con moléculas anti-A $\beta$  continúan dominando el campo, particularmente con los anticuerpos monoclonales. Y ello a pesar de los datos negativos obtenidos con gantenerumab, crenezumab y solanezumab.

Biogen ha hecho cuantiosas inversiones para conocer la eficacia y seguridad de su aducamumab, un anticuerpo monoclonal anti-A $\beta$ . Su apuesta se basaba en las expectativas de dos ensayos clínicos fase III, iniciados en 2015, "EMERGE" y "EN-GAGE". Confiaban en que un efecto positivo de ambos, mejorando la cognición y disminuyendo la densidad de placas A $\beta$  (PET) en el cerebro de paciente de alzheimer, despejaría el camino para la aprobación del fármaco por la FDA. Este optimismo millonario sufrió un descalabro cuando Biogen tuvo que anunciar, en marzo de 2019, que suspendía los dos estudios por no presentar eficacia. Pacientes, familiares y médicos volvieron a sentir las punzadas del fracaso, que se mitigaron cuando 7 meses más tarde Biogen declarara que el análisis posterior de subgrupos demostró que a la dosis más alta de 10 mg/kg, el aducamumab mostraba datos positivos en las dos variables, memoria y placas de A $\beta$ . Con estos datos, el laboratorio solicitó a la FDA la aprobación de aducamumab para el tratamiento de pacientes con alzheimer leve.

Sin embargo, visto con ojos críticos, los resultados de los análisis posteriores ("post hoc") tienen sus limitaciones. De ninguna manera pueden sustituir a los resultados del análisis global de los dos estudios fase III que dieron conclusiones contradictorias, uno positivo y el otro negativo. A esta conclusión llegó el doctor David S. Knopman, un neurólogo de la Clínica Mayo, quien, en un artículo que acaba de aparecer en la revista "Alzheimer's and Dementia", tras el análisis de los datos incompletos dados a conocer por Biogen, llega a dos conclusiones críticas: (1<sup>a</sup>) el beneficio encontrado en un subgrupo de pacientes que es dependiente de dosis (según Biogen) puede explicarse por otros mecanismos nos dependientes de la dosis; y (2<sup>a</sup>) la eficacia del aducamumab para el tratamiento de la disfunción cognitiva en el alzheimer no puede sustentarse en dos estudios con resultados discrepantes, uno positivo y otro negativo.

Yo no quito ni pongo rey; pero quizás las dudas quedarían resueltas con un tercer ensayo clínico que incluyera una sustancial población de pacientes, que durara año y medio o dos años para apreciar si el curso de la enfermedad se modifica, y tratados con la dosis mayor 10 mg/kg de peso de aducanumab. Idéntico camino recorrió el solanezumab: ensayos clínicos negativos publicados en 2014 en "The New England Journal of Medicine", análisis posterior de subgrupos de pacientes donde resultó eficaz con gran boato de noticias y promesas espectaculares, realización de nuevos estudios más amplios cuyos resultados negativos aparecieron en la misma revista.

El 5 de noviembre de 2020, la FDA celebró una sesión pública de su "Comité de Expertos en Terapias para el Sistema Nervioso". Desconozco las conclusiones, si es que las hubo. Sin embargo, fueran las que fueran, las expectativas de una terapia eficaz para el alzheimer son tan grandes que su consecución causaría un enorme revuelo en las unidades de demencias de los hospitales y, por supuesto, en los enfermos y sus familiares. El revuelo se extendería a las autoridades sanitarias, que tendrían que financiar el enorme coste de los tratamientos basados en anticuerpos monoclonales. Y también ese revuelo alcanzaría a los inversores y al propio laboratorio impulsado de esa terapia. ¿Será el aducamumab?. La incertidumbre está servida.

Antonio G. GARCÍA  
Médico y farmacólogo clínico  
Catedrático emérito de la UAM  
Presidente de la Fundación Teófilo Hernando

## ARTÍCULO

***Lurasidona, estrenando antipsicótico en adolescentes***

María PARDO CORRAL

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario La Princesa

Hablamos en este artículo sobre la lurasidona, un fármaco antipsicótico de reciente autorización, aunque patentado en 2003.

Actualmente, según la Agencia Europea del Medicamento (EMA) está autorizado para adultos con diagnóstico de esquizofrenia (desde el año 2013), y adolescentes a partir de 13 años con diagnóstico de esquizofrenia (desde octubre de 2020).

Por la Food and Drug Administration (FDA) está aprobado para esquizofrenia en adultos y adolescentes a partir de 13 años, y para depresión bipolar en adultos y población infanto juvenil a partir de 10 años.

**¿Pero de qué estamos hablando?**

Estamos hablando de un medicamento que se engloba dentro de los antipsicóticos atípicos, también llamados de segunda generación o antagonistas de serotonina-dopamina.

Como ya sabemos, los antipsicóticos de primera generación tienen el cometido principal de bloquear los receptores dopaminérgicos D2, mientras que los de segunda generación tienen la característica de antagonizar además, los receptores de serotonina 5HT-2. Confiéndoles el antagonismo de estos últimos receptores, el beneficio principal de asociarse con menor sintomatología extrapiramidal.

**¿Y qué lo hace especial?**

La diferencia con otros antipsicóticos atípicos, se encuentra en su elevada afinidad en antagonizar los receptores de serotonina 5HT-7.

Además, presenta una afinidad moderada como agonista parcial de los receptores de serotonina 5HT-1A. Y adicionalmente, una afinidad muy baja, casi nula, por receptores histamínicos y muscarínicos.

**¿Qué significado le podemos dar a esto a nivel clínico?**

Como ya sabemos, se cree que el efecto antagonista de los receptores dopaminérgicos D2 es el que reduce los síntomas positivos de la psicosis, a

través de la disminución de dopamina en el área A10 correspondiente a las vías mesolímbicas.

Por otro lado, el bloqueo de receptores de serotonina 5HT-2A, estimula la liberación de dopamina en el estriado, lo que reduce los síntomas extrapiramidales.

Esta liberación de dopamina también se produce en las vías mesocorticales, combatiendo la hipoactividad dopaminérgica prefrontal que presentan las personas con esquizofrenia. De este modo, se aminoran los síntomas negativos como la abulia y el empobrecimiento afectivo, siendo considerado un fármaco pro-cognitivo.

Como ya había comentado, presenta agonismo parcial en los de serotonina 5HT-1A, lo que se relaciona con mejoría en el estado de ánimo y en la ansiedad. Al ser agonista parcial, se cree que en situaciones de baja actividad serotoninérgica, actuaría como agonista con un perfil antidepressivo.

El agonismo parcial en los receptores de serotonina 5HT-1A, unido al antagonismo por los receptores 5HT-7 ha sido determinado como relevante, en estudios experimentales en ratones, en la mejoría del aprendizaje inverso, un tipo de función ejecutiva, que depende de la función cortical prefrontal y que se ve afectado en el modelo de deterioro cognitivo en la esquizofrenia (1).

Y por último al no tener acciones potentes sobre receptores dopaminérgicos D1, muscarínicos M1 e histamínicos H1, tendríamos un menor aumento de peso y una menor somnolencia secundaria.

**¿Qué hay de sus propiedades farmacocinéticas? (2)**

Sabemos que tiene una semivida de eliminación de 20-40 horas, y niveles plasmáticos máximos 1-3 horas tras la toma.

Actualmente en el mercado, tenemos disponible comprimidos orales de 18,5 mg, 37 mg y 74 mg. Según comité de expertos, salvo determinadas excepciones, comenzaríamos con la dosis intermedia de 37 mg/día, y subi-

ríamos al doble si en un plazo de dos semanas tomando esta dosis no hemos alcanzado la efectividad deseada. En esta circunstancia, continuaríamos subiendo dosis progresivamente cada dos semanas, hasta la dosis máxima recomendada, que es, salvo excepciones, de 148 mg/día.

Lurasidona sufre metabolismo a nivel hepático, mediado principalmente por el citocromo P450 3A4, por lo que estaría contraindicado administrarlo con inhibidores potentes de este citocromo como ketoconazol, eritromicina o claritromicina, así como con activadores potentes del mismo, por ejemplo, la rifampicina o la carbamazepina.

En insuficiencia renal o hepática, no está contraindicado su uso, pero sí indicado el ajuste de dosis. En estos pacientes comenzaríamos con la dosis menor disponible en mercado, 18.5 mg/día, y la dosis máxima recomendada sería inferior a la máxima estándar; en el caso de insuficiencia renal moderada o severa se recomienda dosis máximas diarias de 74 mg, y en el de insuficiencia hepática moderada o severa, de 37 mg.

Se realiza una dosis única al día, y su absorción es total con alimentos. Además, se ha visto que la toma única nocturna tiene menos efectos adversos de acatisia y somnolencia diurna.

**¿Se tolera bien, o tiene muchos efectos secundarios?(2)**

La tolerabilidad es, en general, muy buena, con efectos neutros para el metabolismo lipídico y glucémico. Además, se considera neutro en cuanto al control de peso a largo plazo. Y actualmente se cree, que es el único antipsicótico atípico que no alarga la fracción QT del electrocardiograma.

Los principales efectos informados en pacientes con esquizofrenia fueron cefalea (no dependiente de la dosis), acatisia (dependiente de la dosis), náuseas (no dependiente de la dosis), e insomnio y somnolencia (dependiente de la dosis).

**En resumen...**

Hemos descrito de manera breve y concisa, un nuevo antipsicótico indicado para esquizofrenia en adultos y adolescentes a partir de 13 años. De suma relevancia en esta población, cuya indicación ha sido aprobada hace pocos meses. Con un perfil receptorial peculiar respecto al resto de su grupo,

y del que se esperan prometedores resultados en dos aspectos fundamentales; por un lado, en la mejoría de los síntomas negativos de la enfermedad esquizofrénica, y por otro, en la adherencia al tratamiento, ligada como ya sabemos a los efectos secundarios en este grupo de fármacos. En los estudios realizados hasta la fecha (3,4), y como ya hemos citado, su abanico de efectos adversos, parece ser insignifi-

cante en aspectos tan relevantes para el paciente como la esfera sexual, o para el clínico, como el metabolismo lipídico.

Sin embargo, cabe recordar que la elección del antipsicótico, siempre debe hacerse de forma individualizada, teniendo en cuenta las circunstancias clínicas y las preferencias de pacientes, cuidadores y médicos.

**REFERENCIA**

1. Rajagopal L, Massey BW, Michael E, Meltzer HY. Serotonin (5-HT)1A receptor agonism and 5-HT7 receptor antagonism ameliorate the subchronic phencyclidine-induced deficit in executive functioning in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 Feb;233 (4): 649-60.

2. Javed A, Arthur H, Curtis L et al. Orientación práctica sobre el uso de lurasidona para el tratamiento de adultos con esquizofrenia. *NeuroTher* 2019; 8: 215-30. <https://doi.org/10.1007/s40120-019-0138-z>.

3. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and

tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episodic schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Sep 14;394: 939-51.

4. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G, Beck K, Natesan S, Efthimiou O, Cipriani A, Howes OD. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jan;7(1):64-77.

**VACUNAS COVID-19*****La AEMPS lanza una campaña sobre las garantías de las vacunas frente a la COVID-19***

*Información de la AEMPS publicada el 21 de diciembre de 2020*

*Referencia: AEMPS, 39/2020*

- **Bajo el lema «Vacunas con garantías», el objetivo consiste en explicar a la ciudadanía por qué se ha acelerado tanto el desarrollo, la evaluación y la adquisición de las vacunas sin reducir los estándares de calidad, seguridad y eficacia**
- **La pieza central de esta campaña es un vídeo divulgativo con entrevistas a los técnicos de la AEMPS involucrados en la evaluación de la vacuna**
- **El lanzamiento coincide con la evaluación positiva de la primera vacuna frente a la COVID-19 que se comercializará en Europa**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha lanzado una campaña de concienciación sobre las garantías de las vacunas frente a la COVID-19. Coincidiendo con la evaluación positiva de la primera vacuna que se comercializará en Europa, el objetivo de esta campaña es explicar a la ciudadanía por qué se ha acelerado tanto el desarrollo, la evaluación y la adquisición de las vacunas sin reducir las garantías de calidad, seguridad y eficacia, que deben tener todos los medicamentos que se autorizan en la UE.

«Vacunas con garantías» es el lema con el que la AEMPS compartirá un vídeo divulgativo con entrevistas a los técnicos de la agencia involucrados en la llegada de la vacuna frente a la COVID-19, vídeo-cápsulas que contienen algunos de los hitos más importantes de la historia de las vacunas, un apar-

tado web de vacunas frente a la COVID-19 en la web en el que se detalla paso a paso cómo se ha conseguido acelerar la disponibilidad de vacunas, cómo se desarrolla un medicamento de estas características, la evaluación y autorización que sigue, y cuál ha sido el papel de la AEMPS en todo este proceso, además de infografías y trípticos interactivos para acercar a la población estos conceptos de una manera divulgativa y rigurosa.

Esta campaña, además, incidirá en el papel de la farmacovigilancia, clave para identificar cualquier señal, analizar si está relacionada con el uso del medicamento, y reaccionar de manera inmediata para asegurar que el balance beneficio-riesgo en el que está basada la autorización de todos los fármacos, continúa manteniéndose favorable una vez que está comercializado y en uso. Además, la AEMPS organizará en-

contros con algunos de los técnicos que han tenido un papel protagonista en la evaluación de las vacunas frente a la COVID-19 para poder resolver algunas de las dudas más frecuentes sobre la llegada de las vacunas.

**¿Por qué se ha acelerado tanto la llegada de la vacuna frente a la COVID-19?**

El desarrollo de vacunas es sumamente complejo y supone una media de entre cuatro y siete años. Con la vacuna frente a la COVID-19, la llegada se ha acelerado de manera extraordinaria. Para ello, ha sido imprescindible la suma de fuerzas entre la comunidad científica y los Estados de todo el mundo, que han apoyado esta investigación movilizándolo recursos como nunca antes se había hecho, financiando la producción para poder disponer de millones de dosis en el menor tiempo posible.

Además, no partimos de cero, sino que ya disponemos de una amplia y probada experiencia sobre cómo desarrollar vacunas con garantías de calidad, seguridad y eficacia. Prueba de ello es que el calendario de vacunación español incluye vacunas frente a 14 patógenos diferentes. Esta experiencia acumulada durante más de 50 años sobre cómo fabricar y comprobar la eficacia y seguridad de estos medicamentos, ha sido de vital importancia en el rápido desarrollo de las vacunas frente a la COVID-19.

Las agencias de medicamentos como la AEMPS, encargadas de autorizar la vacuna, están realizando un

extraordinario esfuerzo de evaluación, evaluando los datos conforme se van generando, y los plazos regulatorios se han adaptado a esta situación de emergencia.

Por último, los laboratorios farmacéuticos están produciendo vacunas a riesgo, es decir, están fabricando sus modelos antes de conocer los resultados de los ensayos clínicos y si sus propuestas de vacuna van a ser autorizadas por las agencias reguladoras como la EMA o la AEMPS. Esto va a permitir que la vacuna se pueda utilizar masivamente de manera inmediata, una vez que esté aprobada.

Enlace de descarga a los materiales de la campaña:

<https://www.aemps.gob.es/la-aemps/campanas/campana-vacunascongarantiasseguridad-calidad-y-eficacia-de-las-vacunas-frente-a-la-covid-19/>

Enlace de descarga al vídeo:

[https://www.aemps.gob.es/img/vacunas/AEMPS\\_Video\\_Vacunas-ConGarantias.mp4](https://www.aemps.gob.es/img/vacunas/AEMPS_Video_Vacunas-ConGarantias.mp4)

## Vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 22 de diciembre de 2020,  
Referencia: MUH (FV), 18/2020*

- **La AEMPS ha elaborado un plan de vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19 para intensificar las actividades de farmacovigilancia.**
- **El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano priorizará el análisis de los acontecimientos adversos tras la vacunación que notifiquen los profesionales sanitarios y los ciudadanos para identificar posibles nuevas reacciones adversas.**
- **Con los datos del programa BIFAP, en el que colaboran 10 Comunidades Autónomas, se realizarán estudios adicionales a los datos de notificación para caracterizarlas con mayor detalle.**
- **La AEMPS informará a profesionales y ciudadanos sobre las conclusiones de la evaluación de los datos sobre posibles nuevas reacciones adversas que se vayan obteniendo y, en su caso, de las medidas adoptadas para prevenirlas o minimizarlas.**
- **Se trabaja en colaboración con la red de agencias de medicamentos de los países de la Unión Europea (UE) bajo la coordinación de la EMA para evaluar toda la información sobre seguridad que se vaya obteniendo. Las conclusiones de estas evaluaciones serán de aplicación en todos los países de la UE.**

Las vacunas frente a la COVID-19, antes de su comercialización se han estudiado en un número de sujetos muy elevado y en el momento de su utilización se dispone de información de varios meses de seguimiento. Ello permite conocer las reacciones adversas frecuentes que se presenten en los primeros meses, periodo en el que normalmente se presentan la mayoría de las reacciones adversas de las vacunas.

Como con todos los medicamentos, pero especialmente con estas vacunas que se administrarán a una gran población en un periodo corto de tiempo, es necesario establecer mecanismos de vigilancia estrecha para poder identificar posibles nuevas reacciones adversas que, al ser infrecuentes, no se hayan podido identificar durante los amplios ensayos clínicos realizados, así como aquellas que excepcionalmente pudieran aparecer de forma tardía tras la vacunación.

El plan de vigilancia para estas vacunas incluye la descripción y organización de las distintas actividades de farmacovigilancia que serán puestas en marcha. Dicho plan se puede consultar en detalle en el siguiente enlace: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/docs/vigilancia\\_seguridad\\_vacunas\\_COVID-19.pdf?x54046&x95597](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/docs/vigilancia_seguridad_vacunas_COVID-19.pdf?x54046&x95597). A continuación se indican de forma resumida las actividades principales que lo integran:

- **El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H)**, coordinado por la AEMPS, priorizará el registro y analizará permanentemente los acontecimientos adversos notificados en España. Este es el procedimiento más ágil para identificar a través del análisis de estos datos, potenciales nuevas reacciones adversas que por su baja frecuen-

cia no se hayan podido identificar durante los amplios ensayos clínicos realizados. Se promocionará la notificación a través de diferentes medios.

- En caso necesario, la AEMPS constituirá un comité de expertos para valorar la caracterización clínica y el diagnóstico diferencial de casos complejos. Su composición será variable en función de las áreas de conocimiento necesarias en cada caso concreto.
- Con la participación en dos proyectos europeos financiados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y utilizando los datos del programa BIFAP, se realizarán estudios que complementen los datos de notificación realizando una vigilancia a tiempo real, para caracterizar de forma más detallada las posibles reacciones adversas estimando su frecuencia

e identificando factores que predispongan a su aparición.

- Se prevé realizar diversas acciones informativas para que tanto los profesionales sanitarios como los ciudadanos dispongan de información actualizada acerca de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19, aportando información sobre las evaluaciones que se lleven a cabo, respuestas a las preguntas más frecuentes e informes periódicos de los acontecimientos adversos notificados en España con instrucciones para su correcta interpretación. Asimismo, se difundirán notas informativas cuando la circunstancia así lo requiera.

Toda la información que vaya recabándose a nivel mundial se evaluará en el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC), comité científico coordinado por la EMA en el que participan técnicos de las agencias de medicamentos de todos los países de la UE. Adicionalmente se evaluarán todos los datos de los que los laboratorios titulares de las vacunas tengan conocimiento, que deberán presentarlos mensualmente.

En base a esta evaluación se recomendarán las acciones necesarias como la realización de estudios específicos o, en caso de que exista información suficiente, medidas encaminadas a prevenir estas reacciones adversas o a minimizar su impacto. Estas medidas serán de aplicación en todos los países de la UE.

#### Recomendaciones para profesionales sanitarios

- ▶ **Notifique los acontecimientos adversos tras la vacunación de los que tenga conocimiento.** Esto ayudará a identificar posibles nuevas reacciones adversas. Lo puede hacer a través de la web notificaram.es o por cualquier otro medio que su Centro Autonómico de Farmacovigilancia haya puesto

a su disposición. Se puede consultar más información general sobre notificación en este enlace: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/docs/Notificacion-acontecimientos-adversos.pdf?x54046&x95597>.

- ▶ Para poder realizar un análisis adecuado de estos acontecimientos adversos es **importante que sus notificaciones estén bien documentadas e incluyan de manera sistemática el nombre y número de lote de la vacuna administrada, así como otros detalles del paciente**, del acontecimiento adverso y de otras morbilidades y tratamientos que esté recibiendo el paciente: edad y sexo del paciente, fecha(s) de vacunación, las fechas de inicio y fin del acontecimiento adverso, su descripción clínica y resultado de pruebas diagnósticas, antecedentes médicos, otra medicación que estuviera tomando en el momento o hasta 3 meses antes, la gravedad del acontecimiento adverso y el resultado de pruebas diagnósticas.

- ▶ **La información sobre la vacunación debe quedar registrada en la historia clínica** de la persona vacunada para que la vigilancia de la seguridad de estas vacunas pueda realizarse con la mejor información.

#### Recomendaciones para ciudadanos

- ▶ La autorización de las vacunas frente a la COVID-19 implica que los beneficios de la administración de las mismas superan ampliamente los riesgos conocidos.
- ▶ La AEMPS ha establecido un plan de vigilancia de la seguridad de estas vacunas para identificar la posible existencia de reacciones adversas no conocidas hasta el momento por ser muy poco frecuentes y, en este caso, establecer las medidas necesarias para prevenir su aparición.

- ▶ La vigilancia de la seguridad de estas vacunas se lleva a cabo de forma coordinada y colaborativa entre todas las agencias de medicamentos de la UE y se analizan los datos de seguridad recogidos a nivel mundial después del inicio de las campañas de vacunación.
- ▶ Comunique los acontecimientos adversos que pudieran aparecer después de haber recibido la vacuna a su profesional sanitario. También puede notificarlos usted directamente en la web notificaram.es. Puede consultar información detallada en: Notificación de acontecimientos adversos con las vacunas frente a la COVID-19.
- ▶ Debe de tener en cuenta que cualquier acontecimiento adverso que ocurra tras la vacunación no tiene necesariamente que estar causado por la vacuna. Muchos de ellos serán problemas médicos que hubieran ocurrido igualmente si no hubiese sido vacunado.

#### ¿Qué se debe notificar?

Se deben notificar todos los acontecimientos adversos, pero especialmente:

- ▶ Si no están descritos en la información de la vacuna (ficha técnica o prospecto).
- ▶ Si son graves.
- ▶ Si están relacionados con errores en la preparación o administración de la vacuna.
- ▶ Si a pesar de recibir la vacuna, el paciente enferma de COVID-19



*“La prescripción de múltiples medicamentos en personas cercanas al final de la vida resulta molesta y a veces fútil, y se pueden reducir utilizando los criterios STOPPFrail.”*

# ENSAYOS CLÍNICOS

## Utilidad de la proteína C reactiva para guiar la prescripción de antibióticos en EPOC

Jaime BEDIA MANRIQUE, Sofía SÁNCHEZ DE TOCA GÓMEZ

Estudiantes de Medicina, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid.

De manera habitual en la práctica clínica, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que presentan una exacerbación de la enfermedad son tratados con antibióticos. En los últimos años ha aumentado la preocupación respecto al abuso de antibióticos y los efectos negativos que esto conlleva. Más del 80% de los pacientes que sufren EPOC en EEUU y Europa hacen uso de antibióticos durante las exacerbaciones de la enfermedad. Aun así, se sabe que alrededor de un 20% de las exacerbaciones son debidas a causas no infecciosas, por lo que dicho uso de antibióticos no es necesario.

El ensayo clínico de Butler y colaboradores (1), publicado en New England Journal of Medicine en 2019, decidió investigar la utilidad de medir analíticamente la PCR (proteína C-reactiva), la cual se exacerba en la fase aguda de la enfermedad, como posible método para evitar una prescripción excesiva de antibióticos en los pacientes con exacerbaciones de EPOC.

Se realizó un ensayo multicéntrico, randomizado y controlado, desde Enero de 2015 hasta Septiembre de 2017 en 86 centros médicos distribuidos por todo el Reino Unido. Los pacientes debían tener 40 años o más, además de estar diagnosticados de EPOC con al menos uno de los criterios de Anthonisen para valorar las exacerbaciones (incremento de la disnea; incremento del volumen del esputo; incremento de la purulencia del esputo).

Los pacientes fueron estudiados previamente a la randomización, y fueron seguidos mediante llamada telefónica en la primera y segunda semana, y a través de una consulta médica en la semana 4.

Los 653 pacientes seleccionados para el estudio, en función de las características antes mencionadas, se dividieron en dos grupos de estudio: aquellos que serían tratados en función del test de PCR (325 pacientes), y el grupo de pacientes que seguía las medidas habituales hasta el momento. Es decir, los médicos recetaban antibióticos a aquellos

pacientes que presentasen una sintomatología indicativa de una exacerbación de la enfermedad (324 pacientes). De los cuatro pacientes que no fueron incluidos en el ensayo final, tres de ellos retiraron el consentimiento de utilizar sus datos y en uno de ellos se produjo un error en la randomización.

En el grupo de pacientes controlados mediante PCR, los médicos tenían las instrucciones de establecer el tratamiento en función de los niveles de PCR obtenidos y de los riesgos-beneficios que se podían obtener en función del tratamiento escogido. De esta manera, si al realizar el test de PCR encontraban niveles de <20 mg/L, los antibióticos no estaban recomendados; en caso de hallar 20-40 mg/L, los antibióticos podían resultar beneficiosos (sobre todo en caso de esputo purulento); y en caso de >40 mg/L, los antibióticos estaban claramente recomendados.

Ambos grupos de estudio presentan pacientes con características clínicas y demográficas similares, tal y como se muestra en la Tabla 1 del ensayo (1).

Las variables estudiadas fueron dos: la primera, y más importante, el uso de antibióticos en caso de exacerbación aguda dentro de las 4 semanas después de la randomización; y la segun-

bles que se tuvieron en cuenta fueron: prescripción de antibióticos en la consulta inicial y en las primeras 4 semanas, prevalencia de potenciales patógenos y comensales resistentes en el esputo y la garganta, estado de salud en relación con la enfermedad, uso de otros tratamientos para EPOC, estado general de salud, efectos adversos de antibióticos, y calidad de vida específica relacionada con la enfermedad.

Finalmente, en los resultados se muestra que los pacientes que se encontraban en el grupo guiado por los test de PCR reciben un menor porcentaje de antibióticos con respecto a los que estaban siendo seguidos a través del control habitual. En la tabla 1 se muestran los resultados más relevantes de ambos grupos. En el ensayo se indica el Odds Ratio y el intervalo de confianza del 95%. Al ser el OR menor que uno, se indica que los resultados obtenidos en el grupo seguido mediante PCR son mejores comparados con los obtenidos en el grupo control, encontrándose esta diferencia dentro del intervalo de confianza del 95%.

Nos cuestionamos si los rangos establecidos para el test de PCR son los adecuados o no. En este estudio se establecen los valores <20 mg/L, 20-40 mg/L y >40 mg/L de PCR para establecer el protocolo de tratamiento.

**Tabla 1. Diferencia en la prescripción de antibióticos entre los grupos de estudio**

	Grupo de tratamiento mediante PCR	Grupo de control habitual	Odds Ratio ajustado	Intervalo de confianza del OR (95%)
Porcentaje de pacientes (con al menos dos criterios de Anthonisen) que utilizan antibióticos.	150/263 (57%)	212/274 (77,4%)	0,31	0,20-0,47
Prescripción de antibióticos en la consulta inicial.	47,7%	69,7%	0,31	0,21-0,47
Prescripción de antibióticos durante las primeras 4 semanas de seguimiento.	185/313 (59,1%)	252/316 (79,7%)	0,30	0,2-0,46

da, un cuestionario sobre el estado de la salud del paciente a las dos semanas de la randomización. Otras varia-

En otro estudio, el protocolo de actuación depende de unos rangos analíticos más amplios, siendo a partir de los 100 mg/L de PCR en sangre cuando se

dice que el antibiótico sería recomendado. En este estudio, subdividieron las exacerbaciones de los pacientes en tres tipos a la hora de analizar los resultados: las exacerbaciones de tipo I eran aquellas en las cuales los pacientes cumplían los tres criterios de Anthonisen; los de tipo II, cuando los pacientes cumplían dos de los tres criterios; y las exacerbaciones de tipo III, cuando cumplían uno o ninguno de los criterios. De esta forma, la reducción del uso del antibiótico en el grupo tratado en función del test de PCR fue significativa con respecto al grupo que no dependía de dicho test, aunque solamente en aquellos pacientes que presentaban exacerbaciones de tipo III (2).

Otro punto que merece la pena resaltar, que además coincide en ambos estudios, es el hecho de no indicar un procedimiento ajustado de actuación en los rangos intermedios establecidos. Esto puede ocasionar que exista cierto grado de subjetividad a la hora del tratamiento en los pacientes que presenten rangos de PCR intermedios. Es posible que el establecer un procedimiento basándose en hallazgos (clínicos, analíticos, escalas) limitase las pautas a seguir por parte de los médicos, provocando que el estudio quedase más restringido.

En el artículo realizado por Strykowski DF, et al., los pacientes se dividen según su categoría de exacerbación, con el fin de obtener unos datos más ajustados al tipo de paciente (2). En este ensayo no se realiza esta división y por tanto los resultados no se dividen por rango de enfermedad. La división por gravedad de las exacerbaciones hace que los parámetros obtenidos en los resultados sean mejor interpretables y aplicables en la práctica clínica.

En el apartado de los resultados podemos observar como este a su vez se subdivide en 5 partes: pacientes, intervención, conclusiones primarias, conclusiones secundarias y efectos adversos. Los cuales serán discutidos a continuación:

- **Pacientes:** 1988 pacientes fueron evaluados para elegibilidad, de los cuales 1319 eran elegibles. Las principales razones para la inelegibilidad fueron: uso reciente o al momento de iniciar el reclutamiento de antibióticos, participación previa en el estudio PACE (3) o la declinación por parte de los pacientes de entrar en el ensayo clínico.

De los 1319 pacientes elegibles, 653 pacientes fueron sometidos a randomización, se excluyen 4 (3 por retirada

del consentimiento y 1 por asignación errónea a la randomización, por lo que sus datos fueron excluidos), quedando de esta forma un total de 649 pacientes, que se dividirán en los dos grupos de estudio propuestos para este ensayo, un grupo de pacientes controlados mediante PCR, y un grupo de pacientes que seguirán el control habitual.

Se asignan 325 pacientes al grupo de pacientes controlados mediante PCR y 324 al grupo de tratamiento habitual. Impresiona ser un tamaño muestral adecuado, ya que el número de pacientes evaluados para elegibilidad se estimó mediante datos de registros de detección obtenidos de 9 de los 86 centros, los cuales devolvieron registros fiables (con datos enviados de forma regular, y detalles del número de pacientes que consideraban necesarios para el estudio, además del número de pacientes que consideraban oportuno como elegibles).

- **Intervención:** A 317 de los 325 asignados al grupo de PCR (97,5%) se les realiza una prueba de PCR durante el reclutamiento, obteniendo una media de 6 mg/L. Mientras que solo a 3 de los 324 pacientes asignados al grupo de control habitual se les realiza una prueba de PCR en las primeras cuatro semanas. Los pacientes del grupo de control mediante PCR que no fueron sometidos a dicha prueba fue debido a errores mecánicos.
- En el apartado de **conclusiones primarias**, el ensayo no solo tiene en cuenta la reducción en la prescripción de antibióticos en pacientes que presentan exacerbaciones de EPOC con al menos un criterio de Anthonisen, sino que este hecho lo correlaciona con la percepción de bienestar por parte de los pacientes (mediante un cuestionario clínico). Esto permite que no solo se tengan en cuenta parámetros clínicos, si no también subjetivos, valorando de esta manera como afecta, en términos de bienestar, el hecho de la reducción del uso de antibióticos.

De los 649 pacientes incluidos en el ensayo, un total de 537 contribuyen al análisis de uso de antibióticos (263 del grupo controlado mediante PCR, y 274 del grupo de control habitual), y 563 contribuyen al análisis de calidad de vida mediante cuestionario clínico (281 del grupo controlado mediante PCR y 282 del grupo de control habitual).

Un 57% de los pacientes del grupo controlado por PCR reciben antibiótico, frente a un 77,4% del grupo de

tratamiento habitual, lo que muestra la utilidad de medir la PCR para reducir el uso de antibióticos. Cabe destacar que estas diferencias solo se observan para pacientes que presentan como mínimo dos criterios de Anthonisen, esto es, pacientes con exacerbaciones moderadas o severas de EPOC, mientras que en los pacientes que solo presentan un criterio (exacerbación leve), no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el uso de antibióticos (Tabla 1).

Así mismo se presenta una diferencia ajustada en el cuestionario clínico de EPOC (cuestionario relacionado con la calidad de vida) de -0.19 a favor del grupo controlado mediante PCR, lo que indica que estos pacientes perciben un mayor bienestar con respecto al grupo de control habitual.

Estos resultados apoyan el hecho de realizar un test de PCR previo a la prescripción antibióticos durante las exacerbaciones de EPOC, ya que de esta manera se evita el consumo de antibióticos innecesarios, en más de un 20% de los pacientes.

- Las **conclusiones secundarias** incluyen la prescripción de antibióticos en la consulta inicial y en las primeras 4 semanas, la prevalencia de potenciales patógenos y comensales resistentes en el esputo y la garganta, estado de salud en relación a la enfermedad (valorado mediante el "Clinical COPD questionnaire"), uso de otros tratamientos para EPOC, estado general de salud (valorado mediante EQ-5D escala visual analógica), efectos adversos de antibióticos, y calidad de vida específica relacionado con la enfermedad (medida a través de CQR-SAS).

En la consulta inicial un 47,7% de pacientes del grupo de control mediante PCR reciben antibiótico, frente a un 69,7% del grupo de tratamiento habitual, una diferencia de más de un 20%.

Lo mismo sucede durante las primeras 4 semanas, donde un 59,1% del grupo controlado mediante PCR recibe antibiótico frente a un 79,7% del grupo de control habitual (Tabla 1), sin apreciar diferencias entre ambos grupos en el uso de tratamientos concomitantes para la enfermedad (incluidos los glucocorticoides orales).

Las dos conclusiones muestran como un 20% menos de pacientes reciben antibióticos debido al hecho de ser controlados mediante PCR. Un porcentaje bastante elevado, lo que apoya la hipótesis de que la medición

de la PCR puede ayudar a reducir la prescripción de antibióticos en pacientes con características como las de los incluidos en este ensayo.

Los pacientes del grupo controlado mediante PCR afirman tener mejor estado de salud, más de 3 puntos por encima con respecto al grupo de control habitual. Por lo que no solo se reduce la toma de antibióticos, sino que, además, los pacientes controlados mediante PCR afirman tener mejor estado de salud.

No se encuentran evidencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio en los primeros 6 meses de seguimiento en: pacientes que acuden a hospitales o centros de atención primaria, en el diagnóstico de neumonía durante las primeras 4 semanas y los siguientes 6 meses, y en el estado general de salud. Lo que indica que los pacientes que no recibieron antibiótico, fue por el hecho de no necesitarlo.

Tampoco se aprecian diferencias estadísticamente significativas en: pacientes que contienen potenciales patógenos en un examen de esputo (realizado durante el primer mes), en la proporción de pacientes que presentan bacterias resistentes a antibióticos en el esputo (durante todo el seguimiento), ni en la proporción de pacientes que contienen bacterias comensales resistentes a antibióticos o potenciales patógenos en exudados faríngeos.

- En el apartado de efectos adversos, en los primeros 6 meses, un total de 26 pacientes son hospitali-

zados en 35 ocasiones en el grupo de control mediante PCR, mientras que un total de 28 pacientes son hospitalizados 34 veces en el grupo de control habitual, diferencias no significativas.

Así mismo, durante estos primeros 6 meses, un 3% de los pacientes controlados mediante PCR, y un 4% de los pacientes en control habitual, son ingresados por neumonía, diferencias que tampoco son significativas.

Durante el ensayo dos pacientes del grupo de control habitual fallecen antes de las 4 semanas de seguimiento, uno por neumonía y otro por fallo respiratorio. Estas muertes no se consideraron relacionadas con las intervenciones realizadas durante el ensayo.

Así mismo, no se aprecian diferencias clínicamente importantes entre ambos grupos respecto a los efectos adversos de los antibióticos.

Sumado a los resultados expuestos en el ensayo, calculamos el NNT para la prescripción de antibióticos en la consulta inicial (número de pacientes en los que tenemos que medir la PCR para evitar que uno reciba tratamiento antibiótico en la consulta inicial), obteniendo un valor de 5. Lo que nos indica que por cada 5 pacientes a los que realizamos una medición de PCR, se reduce una prescripción de antibiótico en la consulta inicial.

El ensayo tenía un objetivo claro, y este era comprobar si el hecho de realizar un test de PCR es una manera de reducir el uso innecesario de anti-

bióticos sin dañar a los pacientes con exacerbaciones de EPOC. Los datos mostrados en el apartado de resultados, y posteriormente en el apartado de las conclusiones, avalan este hecho, ya que los pacientes controlados mediante PCR no solo reciben una menor cantidad de antibióticos, sino que también tienen una mejor percepción de su calidad de vida.

Queda demostrado, pues, que la implantación de este protocolo en casos de exacerbaciones agudas de EPOC resultaría un avance a la hora de evitar sobreexposición de estos pacientes a antibióticos.

Así mismo, el ensayo también pretende investigar si el hecho de limitar el uso de los antibióticos supone un riesgo para la salud de los pacientes, hecho que también queda respondido en las conclusiones, donde los investigadores afirman que, según los datos recabados, no se ha hallado prueba alguna de una peor salud, así como de percepción de calidad de vida, por parte del grupo de pacientes tratado en función del test de PCR.

A pesar de ello, en el apartado de conclusiones, los autores indican que se podrían haber hecho más cuestionarios o evaluaciones de la salud de los participantes durante el ensayo, dejando abierta la posibilidad de ampliar esta información en otro ensayo.

## REFERENCIA

1. Butler CC, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Thomas-Jones E, et al. C-reactive protein testing to guide antibiotic prescribing for COPD exacerbations. *N Engl J Med* 2019 Jul 11; 381 (2): 111-120.

2. Strykowski DF, Nielsen ABS, Llor C, Siersma V, Bjerrum L. An intervention with access to C-reactive protein rapid test reduces antibiotic overprescribing in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Family practice* 2015 Aug; 32( 4): 395-400.

3. Bates J, Francis NA, White P, Gillespie D, Thomas-Jones E, Breen R, et al. General practitioner use of a C-reactive protein point-of-care test to help target antibiotic prescribing in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (the PACE study): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017 Sep 29; 18 (1): 442.



*"Los medicamentos sujetos a una vigilancia más estricta de su seguridad se identifican por un triángulo negro (▼) y son aquellos que contienen nuevos principios activos, son medicamentos biológicos de reciente autorización o requieren datos o estudios adicionales posteriores a la autorización".*

## FARMACOVIGILANCIA

### ***Fingolimod (▼ Gilenya): nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de daño hepático***

Información para profesionales sanitarios publicada el 6 de noviembre de 2020

Referencia: MUH (FV), 15/2020

- Se han identificado casos de daño hepático, incluidos cuadros graves que requirieron trasplante, en pacientes tratados con fingolimod (Gilenya).
- Es necesario por tanto realizar pruebas de función hepática, antes, durante y después del tratamiento.
- Ante la aparición de síntomas de lesión hepática se debe realizar determinación de enzimas hepáticas y bilirrubina. Si se confirma daño hepático significativo se interrumpirá el tratamiento.
- En ausencia de síntomas de lesión hepática, ante aumentos de transaminasas de al menos 5 veces el LSN, o de al menos 3 veces el LSN asociado con un aumento de la bilirrubina sérica, se deberá interrumpir el tratamiento.
- Es importante indicar a los pacientes que consulten con su médico en caso de que aparezcan síntomas sugestivos de lesión hepática durante el tratamiento.

Fingolimod (Gilenya®) está indicado en monoterapia, como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa (para una información más detallada se puede consultar la ficha técnica de Gilenya).

El incremento en la actividad sérica de enzimas hepáticas, particularmente de alanina aminotransferasa, pero también de gamma-glutamyltransferasa y aspartato transaminasa, es un efecto conocido de la administración de fingolimod como se describe en la ficha técnica y prospecto de Gilenya.

Durante la última revisión periódica de los datos de seguridad de fingolimod, se han identificado varios casos de lesión hepática, entre los que se incluyen algunos de insuficiencia hepática aguda que requirieron trasplante.

Debido a ello, se establecen nuevas recomendaciones sobre el control de la función hepática de los pacientes en tratamiento con Gilenya, que se indican a continuación.

#### Información para profesionales sanitarios

- Se deberán realizar pruebas de función hepática, incluyendo la determinación de bilirrubina sérica:
  - antes de iniciar tratamiento con Gilenya;
  - en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 del tratamiento, y a partir de entonces de forma periódica hasta que hayan transcurrido 2 meses después de la interrupción del mismo.
- Si los niveles de transaminasas hepáticas alcanzan:
  - Entre 3 y 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) sin aumento de la bilirrubina sérica, realizar controles analíticos más frecuentes incluyendo mediciones de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina.
  - Al menos 5 veces el LSN, o al menos 3 veces el LSN junto con un aumento de la bilirrubina

sérica, interrumpir el tratamiento. Si los niveles séricos vuelven a la normalidad, el tratamiento podría reanudarse tras realizar una cuidadosa evaluación entre los beneficios esperados y el riesgo potencial de reaparición de daño hepático.

- Ante la presencia de síntomas clínicos que sugieran la existencia de disfunción hepática se deberá realizar lo antes posible, control de enzimas hepáticas y de bilirrubina. Si se confirma daño hepático significativo se deberá interrumpir el tratamiento con fingolimod.
- Se debe explicar a los pacientes la importancia de que consulten con un médico lo antes posible, en caso de aparición de síntomas sugestivos de daño hepático: coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos, orina de color oscuro (amarronado), dolor en el lado derecho del abdomen, menos apetito del habitual, cansancio, náuseas y/o vómitos

**Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)**



***"No se recomienda el reemplazo rutinario de catéteres venosos periféricos cada 72-96 horas"***

## ***Dimetilfumarato (Tecfidera®): nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)***

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 6 de noviembre de 2020,

Referencia: MUH (FV), 14/2020

- Se han identificado casos de LMP en pacientes con linfopenia leve tratados con Tecfidera, por lo que se han actualizado las recomendaciones de control y prevención de este riesgo
- Las nuevas recomendaciones incluyen nuevas pautas en cuanto a la vigilancia del recuento de linfocitos o suspensión de tratamiento, basadas en la severidad de la linfopenia y en factores de riesgo adicionales como la duración del tratamiento, tratamientos inmunosupresores previos y reducción de linfocitos CD4+ y CD8+
- Se contraindica el uso de Tecfidera en caso de sospecha o confirmación de LMP

Dimetilfumarato (Tecfidera®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (consultar la ficha técnica para información detallada).

La aparición de LMP es un riesgo conocido asociado al uso de Tecfidera (ver nota informativa de la AEMPS MUH(FV) 11/2015) ya descrito en su ficha técnica. Se trata de una enfermedad rara pero grave que puede llegar a provocar la muerte o la discapacidad severa del paciente.

Hasta ahora se consideraba un factor de riesgo para la aparición de LMP la linfopenia severa y prolongada (recuentos linfocitarios inferiores a  $0,5 \times 10^9/L$  a lo largo de más de seis meses). La aparición de linfopenia es un efecto conocido del tratamiento con dimetilfumarato.

Sin embargo, se han identificado casos de LMP en pacientes con linfopenia leve (recuentos linfocitarios iguales o superiores a  $0,8 \times 10^9/L$  y por debajo del límite inferior de la normalidad). Concretamente, se han confirmado 11 casos de LMP de los que 3 se produjeron en pacientes con linfopenia leve y 8 en pacientes con linfopenia prolongada de moderada a grave. Como consecuencia, se han actualizado las recomendaciones para prevenir la aparición de LMP, considerando los recuentos linfocitarios y otros posibles factores de riesgo adicionales.

Las nuevas recomendaciones para la prevención de LMP en pacientes tratados con dimetilfumarato para esclerosis múltiple (EM) se indican a continuación, y próximamente se incluirán en la ficha técnica y prospecto de Tecfidera.

### **Recomendaciones para profesionales sanitarios**

- ▶ El uso de Tecfidera está contraindicado en caso de sospecha o confirmación de LMP.
- ▶ Antes de iniciar el tratamiento:
  - o Realizar un hemograma completo y en el caso de observarse linfopenia, identificar posibles causas de la misma. No iniciar el tratamiento con dimetilfumarato en caso de linfopenia severa (recuento linfocitario inferior a  $0,5 \times 10^9/L$ ).
  - o Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas indicativos de LMP, aconsejándoles que informen a las personas que conviven con ellos o que les atienden.
- ▶ Durante el tratamiento:
  - o Recordar la necesidad de realizar un hemograma completo incluyendo recuento linfocitario cada 3 meses.
  - o Suspender el tratamiento en aquellos pacientes con linfopenia severa (recuentos linfocitarios inferior a  $0,5 \times 10^9/L$ ) y persistente durante más de 6 meses.
- o En pacientes con linfopenia moderada (recuento de linfocitos mayor o igual a  $0,5 \times 10^9/L$  e inferior a  $0,8 \times 10^9/L$ ), reconsiderar los beneficios que aporta el tratamiento frente al potencial riesgo de aparición de LMP.
- o En pacientes con recuentos linfocitarios por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN), se recomienda intensificar el control y considerar la existencia de factores adicionales, que incluyen:
  - Duración del tratamiento: aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento, los casos identificados han ocurrido después de, aproximadamente, 1 a 5 años de tratamiento.
  - Descensos importantes en los recuentos de linfocitos T, CD4+ y, especialmente, CD8+.
  - Tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador previo.
- ▶ Suspender el tratamiento ante el primer signo o síntoma indicativo de LMP y realizar las pruebas oportunas, incluyendo la determinación de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo (LCR).



***"Se deben notificar las sospechas de reacciones adversas, sin esperar a confirmar su relación con el medicamento porque, muchas veces, establecer la relación de causalidad no es sencillo."***

## ***Dolutegravir y riesgo de defectos del tubo neural: actualización de la información sobre su uso durante el embarazo***

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 11 de noviembre de 2020*

*Referencia: MUH (FV), 16/2020*

- Los últimos datos disponibles indican que el uso de dolutegravir durante el primer trimestre de embarazo no se asocia a un mayor riesgo de defectos del tubo neural que el que presentan otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH.
- Por ello, se han eliminado las restricciones y recomendaciones establecidas anteriormente en relación con el uso de dolutegravir durante el primer trimestre de embarazo.
- No obstante, no se puede descartar totalmente que dolutegravir tenga este riesgo asociado, por lo que se recomienda a los profesionales sanitarios:
  - aconsejar sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces a las mujeres con capacidad de gestación que vayan a iniciar, o ya estén siguiendo tratamiento con dolutegravir.
  - valorar la conveniencia de cambiar a otra alternativa terapéutica en caso de que se produzca un embarazo durante el tratamiento.

Dolutegravir es un fármaco antiretroviral indicado en el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (consultar las fichas técnicas para una información detallada). Actualmente se encuentran comercializados en España los siguientes medicamentos con dolutegravir: Tivicay® (monofármaco), Dovato® (asociación con lamivudina), Juluca® (asociación con rilpivirina) y Triumeq® (asociación con abacavir y lamivudina).

En 2018 los resultados preliminares de un estudio observacional (estudio Tsepamo) sugerían un incremento de riesgo de defectos del tubo neural en niños nacidos de madres expuestas a dolutegravir durante el primer trimestre del embarazo. En base a ello se recomendaba cambiar a otra alternativa terapéutica en caso de embarazo en una mujer en tratamiento con dolutegravir (ver nota de seguridad de la AEMPS de mayo de 2018).

Los datos más recientes del estudio Tsepamo, que incluyen un número mayor de nacimientos de madres expuestas a dolutegravir (3.591), no indican que exista un incremento del riesgo de defectos congénitos mayores en los re-

cién nacidos respecto a los expuestos a otros tratamientos para la infección por VIH.

Concretamente, los datos del último análisis que incluye a las 3.591 mujeres expuestas en el primer trimestre de embarazo, indican una frecuencia de defectos del tubo neural en el recién nacido del 0,19% (7 casos de 3.591) comparado con un 0,11% (21 casos de 19.361) en mujeres expuestas a otros tratamientos. Esto supone menos de un caso adicional de defectos del tubo neural por cada 1.000 mujeres expuestas a dolutegravir en el primer trimestre de embarazo (peri-concepción), en relación a otros tratamientos para el tratamiento de la infección por VIH.

La incidencia de defectos del tubo neural en la población general se estima en 0,5-1 caso por cada 1.000 nacidos vivos (0,05-0,1%).

Con base en estos resultados, las restricciones establecidas en 2018 han sido eliminadas. No obstante, estos datos no descartan totalmente un posible riesgo de defectos del tubo neural asociado al uso de dolutegravir.

Las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con dolutegravir se han actualizado con esta información. El análisis de este estudio sigue en marcha y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comunicará cualquier información relevante sobre este asunto.

### **Información para profesionales sanitarios**

- ▶ Informar sobre este posible riesgo a las mujeres en tratamiento con dolutegravir que tengan capacidad de gestación o que están planificando un embarazo.
- ▶ Recomendar el uso de métodos anticonceptivos eficaces a las mujeres en tratamiento con dolutegravir que tengan capacidad de gestación.
- ▶ En el caso de presentarse un embarazo en una mujer en tratamiento con dolutegravir, valorar con la mujer los posibles beneficios y riesgos del cambio a otra opción terapéutica, teniendo en cuenta la edad gestacional y otros factores, entre ellos los riesgos de falta de control antiviral.

## ***Dimetilfumarato (Skilarence®): infección por herpes zóster, síndrome de Fanconi***

El dimetilfumarato (Skilarence®) es un inmunomodulador que está autorizado para el tratamiento de la psoriasis.

Se han producido casos de herpes zóster con Tecfidera (fumarato dime-

tilo). La mayoría no fueron graves; sin embargo, se han notificado casos graves de herpes zóster diseminado, herpes zóster oftálmico, herpes zóster ótico, infección neurológica por herpes zóster, meningoencefalitis por herpes zóster y meningomielitis por herpes zóster. Estos acontecimientos pueden

producirse en cualquier momento durante el tratamiento. Se debe vigilar a los pacientes en tratamiento con Tecfidera en busca de signos y síntomas de herpes zóster, especialmente cuando se ha notificado linfopenia simultánea. Si se produce herpes zóster, se debe

administrar un tratamiento adecuado. Se considerará la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Tecfidera en pacientes con infecciones graves hasta que estas se hayan resuelto.

Se han notificado casos de síndrome de Fanconi para un medicamento que contiene dimetilfumurato en combinación con otros ésteres del ácido fumárico. El diagnóstico precoz del síndrome de Fanconi y la interrupción del tratamiento con dimetilfumurato son

importantes para prevenir la aparición de insuficiencia renal y osteomalacia, ya que el síndrome es habitualmente reversible. Los signos más importantes son: proteinuria, glucosuria (con niveles normales de azúcar en sangre), hiperaminoaciduria y fosfaturia (posiblemente simultánea a hipofosfatemia). Es posible que la progresión incluya síntomas como poliuria, polidipsia y debilidad muscular proximal. Raramente puede producirse osteomalacia

hipofosfatémica con dolor óseo no localizado, fosfatasa alcalina elevada en suero y fracturas por sobrecarga. Es importante destacar que el síndrome de Fanconi puede ocurrir sin niveles elevados de creatinina o filtración glomerular baja. En caso de síntomas poco claros, se debe considerar el síndrome de Fanconi y se deben realizar las pruebas apropiadas.

## ***Eritromicina: acontecimientos cardiovasculares, estenosis pilórica infantil e interacción farmacológica con rivaroxaban***

Se ha observado prolongación del intervalo QT, que refleja efectos sobre la repolarización cardíaca, provocando un riesgo de sufrir **arritmia cardíaca y torsades de pointes**, en los pacientes tratados con macrólidos, incluida la eritromicina. Se han comunicado casos con desenlace mortal.

La eritromicina se debe usar con precaución en:

- Pacientes con arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca grave, alteraciones de la conducción o bradicardia clínicamente relevante.
- Pacientes que tomen de manera concomitante otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT.
- Los pacientes de edad avanzada pueden ser más propensos a los efectos sobre el intervalo QT asociados al fármaco.

No se debe administrar eritromicina:

- A pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT (con-

génita o adquirida y documentada) o arritmia cardíaca ventricular, incluido torsades de pointes.

- A pacientes con alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia, debido al riesgo de prolongación del intervalo QT).

Los estudios epidemiológicos que analizan el riesgo cardiovascular con macrólidos han mostrado resultados variables. Algunos estudios observacionales han identificado un riesgo (frecuencia rara) a corto plazo de arritmia, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular asociada a macrólidos, incluyendo eritromicina. Cuando se prescribe eritromicina, se deben valorar estos riesgos potenciales y los beneficios esperados del tratamiento.

Se ha notificado **estenosis pilórica hipertrófica infantil** (EPHI) en lactantes tras el tratamiento con eritromicina. Estudios epidemiológicos que incluyen datos de metaanálisis indican un aumento de 2-3 veces del riesgo de EPHI tras la exposición a eritromicina en la

primera infancia. Este riesgo es mayor tras la exposición a eritromicina durante los 14 primeros días de vida. Los datos disponibles sugieren un riesgo del 2,6 % (IC 95 %: 1,5-4,2 %) tras la exposición a eritromicina durante este período de tiempo. El riesgo de EPHI en la población general es del 0,1-0,2 %. Dado que la eritromicina se emplea en la primera infancia para el tratamiento de enfermedades que se asocian a una importante mortalidad o morbilidad (como la tosferina o la clamidiasis), se deberá sopesar el beneficio del tratamiento con eritromicina y el posible riesgo de EPHI. Se debe informar a los padres para que se pongan en contacto con su médico en caso de vómitos o irritabilidad al ingerir alimentos.

Se han notificado casos de **aumento del efecto anticoagulante con el uso concomitante de eritromicina y rivaroxaban** y otros anticoagulantes orales, como por ejemplo, warfarina.

## ***Dronedarona: interacción con anticoagulantes directos (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)***

El uso concomitante de dronedarona junto con rivaroxaban aumenta las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban. La interacción puede no ser clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser significativa en pacientes de alto riesgo.

Se puede esperar lo mismo para apixaban y edoxaban basándose en un mecanismo de acción similar. Al no existir información homogénea sobre la interacción entre dronedarona y cada uno de los anticoagulantes orales directos (ACOD), se han establecido

recomendaciones ligeramente diferentes sobre el uso concomitante con los diferentes ACOD, que se incorporarán a sus fichas técnicas y prospectos:

- Para rivaroxaban no se recomienda su uso concomitante con dronedarona.
- Para apixaban, dronedarona puede aumentar la exposición a apixaban, sin embargo, no es necesario ajustar la dosis de apixaban cuando se administra conjuntamente con agentes que no son inhibidores

potentes del CYP3A4 y Gp-P, como dronedarona.

- Para edoxaban, estudios in vivo han mostrado un aumento de la exposición (un sustrato de CYP3A4 y Gp-P) cuando se administra con dronedarona. La dosis de edoxaban debe reducirse de acuerdo con las recomendaciones de la información del producto.

## ***Brivudina (Nervinex®): Toxicidad potencialmente mortal de fluoropirimidinas si se administran poco antes, simultáneamente o en las 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con brivudina***

Brivudina, a través de su principal metabolito bromovinil uracilo (BVU), inhibe la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), una enzima que metaboliza medicamentos tipo pirimidina (como fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina). Como consecuencia de la inhibición enzimática, los niveles de fluoropirimidinas aumentan. Esta interacción, que aumenta la toxicidad de las fluoropirimidinas, es potencialmente mortal. Se debe esperar un mínimo de 4 semanas tras finalizar el tratamiento con brivudina antes de comenzar la administración de una fluoropirimidina. Se han producido casos mortales, muchos de ellos como

consecuencia de que no se respetó dicho periodo de espera (por ejemplo, se administró brivudina entre ciclos de 5-fluorouracilo).

Por lo tanto, se han tomado las siguientes medidas:

- ▶ Se van a modificar la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado del envase exterior de Nervinex para poner mayor énfasis en la importancia de mantener el intervalo de 4 semanas entre brivudina y el tratamiento con fluoropirimidinas.
- ▶ En el envase de este medicamento se incluirá una tarjeta de informa-

ción para el paciente, destacando esta información esencial para pacientes y profesionales sanitarios.

- ▶ Además, próximamente se proporcionará un material informativo de seguridad consistente en una lista de comprobación para el prescriptor, con el fin de ayudarle a comprobar la idoneidad del paciente para recibir el tratamiento con brivudina. Pueden consultarse los materiales informativos actualmente disponibles en la sección CIMA de la web de la AEMPS o en este enlace (<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=64917>).

## **ERRORES DE MEDICACION**

### ***Brilique® (ticagrelor) 60 mg y 90 mg comprimidos recubiertos con película***

#### **Características del error**

Hemos tenido conocimiento a través de dos Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria y una de Atención Primaria de tres errores con el medicamento BRILIQUE® debido a la falta de administración. En los tres casos las consecuencias fueron muy graves para el paciente. Los casos notificados han sido los siguientes:

- **Paciente que sufre un Infarto Agudo de Miocardio, requiere la implantación de un stent y recibe doble antiagregación durante su ingreso en un hospital privado. Al alta, recibe un informe y las recetas de los medicamentos prescritos, entre los que estaba Brilique® (ticagrelor). Acude a la farmacia y no lo compra por el precio. Acude al centro de salud a pedir las recetas y el médico se las hace y las cursa para inspección, sin darse cuenta de que vienen de un hospital privado (rechazable). Esto se comunica al marido una semana después, cuando vuelve a recoger la receta y no le da tiempo a volver a la consulta en ese momento. El paciente sufre un nuevo reinfar-**

**to por obstrucción del stent, se introduce un nuevo stent en el anterior, pero la paciente, bastante deteriorada, sufre el desenlace fatal.**

- **Paciente en tratamiento ambulatorio con Brilique® (ticagrelor) 1 comp cada 12 horas, ingresa en hospital y se le prescribe electrónicamente como administración diaria. A los tres días la enfermera avisa al médico porque no le han administrado todas las dosis ya que en la hoja de administración de la enfermera aparece como descanso. El paciente prolonga su hospitalización.**
- **Paciente dado de alta desde el Hospital tras una doble angioplastia compleja, con indicación de doble antiagregación con aspirina y Brilique® (ticagrelor). Se le dio el alta a domicilio con las correspondientes recetas y acudió a su centro de salud a solicitar visado de ticagrelor. Al no poder obtener el visado en el momento no se ha tomado el fármaco. Tres días después desarrolla un infarto con disfunción ventricular severa que requirió angioplastia primaria de ambos vasos, con trombos extensos en ambos vasos tratados y que**

**puede atribuirse a no tomar ticagrelor. El suceso ha causado un daño grave al paciente y puede atribuirse a la demora en el visado de un fármaco imprescindible.**

#### **Recomendaciones**

- ▶ Informar a los pacientes, al alta, de la importancia de instaurar el tratamiento prescrito lo antes posible para evitar complicaciones graves.
- ▶ Informar al paciente tanto del precio como de los trámites que fueran necesarios para obtener el medicamento.
- ▶ Informar al paciente de las consecuencias graves de no administrarse el medicamento.
- ▶ Realizar revisiones periódicas del funcionamiento de los sistemas de prescripción electrónica, para evitar errores en las hojas de administración de los medicamentos.
- ▶ Implicar y concienciar a todos los profesionales sanitarios que participan en el proceso de tratamiento de estos pacientes, para anticiparse ante posibles errores de medicación.

## Errores de medicación por posibles problemas de calidad

### Características del error

Durante el período de 1 de enero de 2018 al 18 junio de 2018 hemos tenido conocimiento a través del Portal de Uso Seguro de Medicamentos de 35 notificaciones relacionadas con errores de medicación con origen en los posibles problemas de calidad. La procedencia de las notificaciones ha sido la siguiente:

- Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos de Atención Especializada: 19 (54,29%)
- Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos de Atención Primaria: 12 (34,29%)
- Red de Farmacias Centinela: 4 (11,43%).

El análisis de estas notificaciones en cuanto al resultado de la actuación muestra que:

- ▶ Un 43,2% (n=16) de los casos, se encuentra en trámite de evaluación e investigación.

▶ En un 20% (n=7) de los casos, el Área de Control Farmacéutico informa que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha procedido a archivar el expediente a la vista del informe de la investigación solicitado a la compañía.

▶ En un 20% (n=7) de los casos, el área de Control farmacéutico informa que ante la falta de datos (muestra, lote..) se ha procedido a archivar el expediente

▶ En un caso (2,9%) el área de Control farmacéutico informa que la AEMPS ha recibido el resultado de la investigación de la compañía la cual ha procedido a la implementación de las correspondientes medidas correctoras

▶ En el resto de los casos se trataba de un incidente con un producto sanitario, incidentes similares ya resueltos o incidentes que final-

mente no correspondían con origen calidad.

Cabe destacar el porcentaje elevado de casos donde se ha procedido a archivar el expediente debido a la falta de datos, principalmente la muestra objeto de estudio.

Los grupos terapéuticos más notificados con este origen fueron: Anestésicos (11,43%); Antibacterianos para uso sistémico (11,43%); Vacunas (11,43%) e Insulinas (8,57%).

### Recomendaciones

- ▶ Conservar la muestra objeto del posible defecto de calidad y registrar todos los datos de identificación del medicamento (lote, caducidad) e incluso la imagen, en el Portal de Uso Seguro de Medicamentos para que TODAS las notificaciones con origen en los posibles problemas de calidad, puedan ser investigadas y evaluadas.

## CASO CLÍNICO

### Aplicación de la farmacogenética en Psiquiatría: depresión resistente a tratamiento

Antía GÓMEZ FERNÁNDEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa

#### Introducción

En la última década, se han realizado investigaciones farmacogenéticas en diferentes campos. Sin embargo, la aplicación de los hallazgos farmacogenéticos a la práctica clínica no ha sido tan rápida como sería deseable. En este caso clínico, se examina la situación actual de la aplicación clínica de la farmacogenética en el ámbito concreto de los tratamientos psiquiátricos.

#### Caso clínico

Una mujer de 43 años diagnosticada de trastorno depresivo mayor, presentó su primer episodio depresivo en 2004, durante el período de posparto, y logró una aparente recuperación clínica sin consulta médica. En 2007, visitó a su médico por síntomas de ansiedad y comenzó un tratamiento con paroxe-

tina, que interrumpió después de tres días debido a los efectos sedantes. Ese mismo año, fue admitida en una unidad psiquiátrica de agudos, debido a un trastorno depresivo grave con síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo. Fue tratada con venlafaxina 300 mg/día y quetiapina 150 mg/día, pero no logró una remisión completa. Dos años más tarde, en 2009, volvió a ingresar en la unidad de agudos y en el hospital de día por una grave recaída depresiva, y se sometió a un tratamiento con terapia electroconvulsiva (que se interrumpió debido a los graves efectos cognitivos). Posteriormente, se le hizo un seguimiento ambulatorio y se aplicaron diferentes estrategias farmacológicas sin éxito. Finalmente, logró la remisión de los síntomas psicóticos y una mejoría parcial durante el tratamiento con lamotri-

gina 350 mg/día y aripiprazol 20 mg/día, pero no logró una recuperación completa.

Un factor clave en la gestión clínica de este caso ha sido la dificultad para mantener el cumplimiento terapéutico y optimizar la dosis, debido a los efectos secundarios tales como aumento de peso y somnolencia (quetiapina, clomipramina), efectos secundarios gastrointestinales (bupropión, duloxetina), hematomas (fluoxetina), temblor distal (metilfenidato), acatisia (paliperidona) y posible distonía esofágica (aripiprazol 30 mg/día que remitía cuando se reducía a 20 mg/día).

Pruebas farmacogenéticas: En febrero de 2015, la paciente se sometió a un test farmacogenético, cuyos resultados revelaron que tenía un genotipo

compatible con un metabolismo intermedio para la enzima CYP2D6. Esto indica una posible explicación a los problemas de tolerabilidad y los efectos secundarios de muchos de los antidepresivos y antipsicóticos utilizados. Por otra parte, la prueba puso de manifiesto la posibilidad de una respuesta favorable y la baja probabilidad de que se produzcan efectos secundarios con el escitalopram, ya que los resultados indicaron la presencia de una variante genética en el gen ABCB1, asociada a una mayor probabilidad de respuesta positiva a este tratamiento. Además, el escitalopram se metaboliza principalmente por la vía del CYP2C19, es un sustrato menor del CYP2D6 y su principal metabolito activo se metaboliza sólo parcialmente por el CYP2D6, por lo que sería menos probable que presentara problemas de tolerabilidad. La prueba también indicó una mayor probabilidad de respuesta favorable a la lamotrigina, porque la paciente no es portadora de una variante genética en el ABCB1 asociada con la resistencia a varios estabilizadores del estado de ánimo en pacientes adultos polimedicados.

A partir de octubre de 2014, la paciente ha sido tratada con escitalopram 10 mg/día y, teniendo en cuenta los resultados de la prueba, se decidió optimizar la dosis hasta 20 mg/día. Se mantuvo la dosis de lamotrigina 350 mg/día, mientras que la dosis de aripiprazol se redujo para minimizar los efectos secundarios, ya que este fár-

maco se metaboliza principalmente por la vía del CYP2D6. Se evaluó a la paciente con frecuencia sin que presentara una exacerbación de los síntomas psicóticos.

Después de 3 meses de seguir las recomendaciones, la paciente obtuvo una puntuación mucho mejor en la escala de Impresión Global de Mejora del Paciente (CGI-I). Además, los efectos secundarios fueron evaluados con el cuestionario FIBSER (que revisa la frecuencia, la intensidad y la carga de los efectos secundarios). En la evaluación inicial, la paciente mostró efectos secundarios con una frecuencia del 50%, una intensidad de 4 de 6, y presentó muchas limitaciones en relación con ellos. Sin embargo, después de 3 meses, los efectos adversos estuvieron presentes sólo el 10% del tiempo, con una intensidad de 0 de cada 6.

### Discusión y conclusión

En este caso clínico, los resultados del test farmacogenético permitieron identificar un tratamiento óptimo con una menor probabilidad de efectos secundarios, en una paciente que había presentado un gran historial de efectos adversos de la mayoría de los medicamentos probados. Específicamente, los resultados de la prueba condujeron a un aumento de la dosis de escitalopram, algo que no se había hecho anteriormente debido al historial de baja tolerancia de la paciente a medicamentos psiquiátricos. También condujo

a una disminución de la dosis de aripiprazol, lo que mejoró la tolerabilidad sin exacerbar los síntomas psicóticos.

Por tanto, el resultado de la prueba será útil en el futuro para el tratamiento y ajuste de dosis de esta paciente. Teniendo en cuenta que el escitalopram es un inhibidor moderado de la enzima CYP2D6 y que la paciente tiene una función de este citocromo intermedio, es necesario tener precaución, especialmente, si se combina con otros medicamentos de rango terapéutico estrecho que son metabolizados por esta enzima. Si fuera necesaria una combinación, debería considerarse un ajuste de la dosis.

Probablemente, en este caso, si la prueba farmacogenética se hubiera realizado en una etapa temprana, habría sido posible optimizar el tratamiento desde el principio, de modo que se hubiera podido reducir el riesgo de progresión a una enfermedad crónica y evitar síntomas residuales.

Recordamos nuevamente que en la unidad de farmacogenética del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa, se ofrece el genotipado de muchas variantes que se relacionan con la respuesta a diferentes fármacos, como CYP2D6, CYP2C19 y ABCB1 comentados en este caso, entre otros.

### REFERENCIA

1. Laurisch S, Jaedtke M, Demir R, et al. Allopurinol-induced hypersensitivity syndrome resulting in death. *Med Klin (Munich)*. 2010; 105(4):262–266. [PubMed: 20455046]
2. Böhm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I. Drug hypersensitivity—diagnosis, genetics and prevention. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 501–12. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0501
3. Franceschini N, Frick A, & Kopp, J B. Genetic Testing in Clinical Settings. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018. DOI:10.1053/j.ajkd.2018.02.351

*Si necesita ayuda para la notificación de reacciones adversas a medicamentos, se puede poner en contacto con el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital (Dra. Gina Paola Mejía, Dra. Ana Casajus Rey, Dra. Diana María Campodónico, Dra. Antia Gómez Fernández, Dr. Francisco Abad Santos, Dra. Dolores Ochoa Mazarro)*

• *Vía telefónica:*

*Extensiones: 17534, 17599, 17527, 17523*

• *Busca de Farmacología Clínica: 8570*

• *Correo electrónico:*

*ginapaola.mejia@salud.madrid.org; ana.casajus@salud.madrid.org;*

*diana.campodonico@salud.madrid.org; antia.gomez@salud.madrid.org;*

*francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org*

