

Ajuste de dosis de irinotecán de acuerdo con el fenotipo de UGT1A1 y farmacoterapia combinada con 5-fluorouracilo

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

- Cardioprotección farmacológica en la insuficiencia cardíaca

ARTÍCULO

- Ajuste de dosis de irinotecán de acuerdo con el fenotipo de UGT1A1 y farmacoterapia combinada con 5-fluorouracilo

ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA

- Impacto poblacional de las nuevas guías de la ESC
- Interpretación errónea del antibiograma

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

- Monoterapia con aflibercept o inicio con bevacizumab en el edema macular diabético

FARMACOVIGILANCIA

- Adrenalina Level 1mg/ml en jeringa precargada: incompatibilidad de administración directa a través de los sistemas Clave/MicroClave
- Infliximab: uso de vacunas vivas en lactantes que estuvieron expuestos en el útero o durante la lactancia
- Uso de rucaparib (Rubraca) como tratamiento oncológico en tercera línea o posterior: recomendación de retirada de la indicación
- Propelentes utilizados en inhaladores presurizados y cómo reducir su huella de carbono

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Clonazepam 2,5 mg/ml gotas orales
- Fendivia (fentanilo) parche transdérmico

USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

- 5 Momentos clave para la utilización segura de los medicamentos

CASO CLÍNICO

- Intoxicación por vitamina D e hipercalcemia grave



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
Diana María Campodónico
SUBDIRECTOR UNIDAD ENSAYOS
Manuel Román Martínez
COORDINADOR UNIDAD ENSAYOS
Sergio Luquero Bueno

INVESTIGADORES DOCTORES:

Cristóbal de los Ríos
Francisco Javier Egea Máiquez
Samuel Martín Vilchez
Pablo Zubiaur Precioso
Jesús Novalbos Reina

MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS

Eva Bernardos González
Paula Balboa Cadenas
COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Marta de los Ríos Rodríguez

Marina Aldama Martín

CONTROL DE CALIDAD

Jaime Pérez Calvo
ENFERMERA DE ENSAYOS

Tamara de la Torre Muñoz
Carmen Mendez-Benegassi Cid

Carmen Candau Ramos

INVESTIGADORES

PREDOCTORALES:

Gonzalo Villapalos García

Paula Soria Chacartegui

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Ana Casajus Rey

Antía Gómez Fernández

Raúl Parra Garcés

Cristina Ramos del Moral

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

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

José María Serra López-Matencio

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

e-mail: alberto.morell@salud.madrid.org

EDITORIAL

Cardioprotección farmacológica en la insuficiencia cardiaca

Año tras año, promoción tras promoción, mis alumnos de medicina sentían el peso de una sentencia que caía sobre los fármacos bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta, conocidos como beta-bloqueantes en el argot médico: ¡¡están formalmente contraindicados en la insuficiencia cardiaca!! Repetí esta contundente frase en mis clases de farmacología de tercer curso en los años de 1970 en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, en los años de 1980 en Medicina de la Universidad de Alicante y en los de 1990 en adelante, en Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Pero no debemos olvidar que en medicina no hay verdades absolutas y que las estrategias farmacoterápicas en muchas enfermedades y más en una tan compleja como la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), cambian constantemente. Así ocurrió con los beta-bloqueantes que al finalizar el siglo XX recibieron un drástico cambio de adjetivo calificativo, de demonios a ángeles, en el tratamiento farmacológico de la ICC. El cambio se inició a finales de los años 1990. Así, el estudio MERIT-HF (Lancet, 1999) demostró un descenso del 34% en la mortalidad por cualquier causa en pacientes con insuficiencia cardiaca grave con baja función de eyección ventricular izquierda, tratados con el beta-bloqueante cardioselectivo metoprolol. Pronto se publicaron estudios con otros beta-bloqueantes, caso del carvedilol. Comento aquí algunos curiosos estudios llevados a cabo en pacientes con ICC y fracción de eyección conservada, mayor de un 40-50% (ICC-c) con algunos fármacos que sí han generado resultados más positivos en la ICC con fracción de eyección disminuida, menos del 40% (ICC-d).

Uno de estos estudios se ha realizado con la curiosa asociación farmacológica de sacubitrilo y valsartan. El sacubitrilo es un inhibidor de la peptidasa neprilisina que degrada los péptidos natriuréticos. Estos péptidos inhiben la proliferación de fibroblastos y la hipertrofia cardiaca; por ello, al inhibir la enzima neprilisina se previene la degradación de los péptidos natriuréticos y, en consecuencia, disminuye la retención de sodio, la vasoconstricción y el remodelado del ventrículo izquierdo. Por su parte el valsartan, un inhibidor del receptor de la angiotensina II, también inhibe la liberación de aldosterona y mejora los parámetros cardiovasculares. Esta asociación produce efectos muy positivos en la ICC-d, aumentando la supervivencia, disminuyendo la frecuencia de hospitalización y mejorando la sintomatología (Meier et al., 2022, Am J Health Syst Pharma; Solomon et al., 2020, Circulation). En base a estos resultados, la asociación sacubitrilo/valsartan se estudió también en pacientes con ICC-c.

Un estudio fase 2 iniciado en 2009 (PARAMOUNT trial) incluyó 301 pacientes con ICC-c, fracción de eyección del 45% o mayor, con sintomatología propia de los estadios II-III de la "New York Heart Association" (NYHA) y niveles plasmáticos del factor natriurético cerebral (NT-pro-BNP) mayores de 400 pg/mL. Un grupo se trató con valsartan y el otro con sacubitrilo/valsartán durante 12 semanas. El objetivo primario fue el estudio de la variación de los niveles de NT-pro-BNP con respecto a los encontrados al inicio del tratamiento (concentraciones basales). Los pacientes tratados con la combinación mostraron una reducción del 23% del marcador NT-pro-BNP y una caída relativa de 5,7 mL en el tamaño de la aurícula izquierda, en comparación con los tratados con solo valsartan. Con estos datos se concluyó que el sacubitrilo/valsartan podría ser beneficioso en pacientes con ICC-c (Salomón y col., 2012, Lancet). Faltaba saber si estos cambios positivos en los marcadores se traducían en mejoras sintomáticas.

Así, el estudio fase 3 PARAGON-HF incluyó 4.796 pacientes y comparó los efectos de valsartan, administrado solo, con la asociación valsartán/sacubitrilo. Los pacientes tenían una fracción de eyección de al menos el 45% con síntomas propios de clases II-IV según la clasificación de la ICC de la NYHA y concentraciones elevadas de NT-pro-BNP. El objetivo primario fue una combinación de hospitalizaciones vinculadas a la ICC y muerte de causa cardiovascular; no hubo diferencias significativas entre los dos tratamientos. Tampoco las hubo en otros muchos parámetros estudiados (Salomón et al., 2019, N Engl J Med).

No podía faltar un estudio con espironolactona en pacientes con ICC-c, ya que en la ICC-d es sabido que reduce la mortalidad, el riesgo de hospitalizaciones con mejoría sintomática (Pitt et al., 1999, N Engl J Med). Así, el estudio ALDO-DHF in-

dagó sobre la potencial eficacia del bloqueo del receptor de aldosterona, con respecto a placebo, para mejorar la función diastólica y la máxima capacidad de ejercicio, tras un periodo de 12 meses de tratamiento con espironolactona. Pero la mejora en estas variables fue minúscula y no se observaron cambios en síntomas, calidad de vida o tolerancia al ejercicio (Edelman et al., 2013, JAMA). Tampoco el más ambicioso estudio TOPCAT con 3.445 pacientes con ICC-c y 3,5 años de tratamiento con espironolactona o placebo, produjo mejorías significativas en el objetivo primario compuesto de muerte cardiovascular u hospitalizaciones (McDonagh et al., 2022, Rev Española Cardiol). Un subanálisis demostró una mayor eficacia de espironolactona en pacientes más jóvenes con menores comorbilidades. Tampoco la espironolactona fue eficaz en otro estudio en pacientes con ICC-c y fibrilación auricular permanente (Shantsila et al., 2020, J Am Heart Assoc).

En el contexto de la cardioprotección farmacológica, reviste interés una medicación aprobada en 2013 para el tratamiento de la diabetes. Me refiero a los bloqueantes del co-transportador sodio-glucosa 2 (SGLT2), empagliflozina y dapagliflozina. El mecanismo implicado en su capacidad cardioprotectora parece estar vinculado al aumento de la diuresis/natriuresis, con reducciones de la sobrecarga, la presión arterial, la actividad proinflamatoria y la activación del sistema nervioso simpático, con la concomitante prevención del remodelado cardíaco. De hecho,

la adición de empagliflozina o dapagliflozina al tratamiento estándar de pacientes con ICC-d, reduce el riesgo de muerte cardiovascular y enlentece la progresión de la enfermedad. Estos efectos beneficiosos se manifiestan en pacientes de ICC-d con tratamientos óptimos a base de inhibidores del eje angiotensina II, beta-bloqueantes y antagonistas de los receptores para mineralocorticoides (Packer et al., 2020, N Engl J Med). Estos datos sugerían la posibilidad de que la empagliflozina también fuera eficaz en pacientes con ICC-c, pregunta que se exploró en el estudio EMPEROR-Preserved, que incluyó 5.942 de esos pacientes. El objetivo primario fue una combinación de hospitalización y muerte cardiovascular. En el grupo tratado con empagliflozina se observó una disminución significativa de hospitalizaciones sin que se modificara la muerte cardiovascular (Butler et al., 2022, Circulation). De nuevo, cabe resaltar la necesidad de hacer otros estudios para identificar subgrupos de pacientes en los que se demuestre que la empagliflozina podría disminuir la mortalidad cardiovascular.

Finalmente, me gustaría hacer un apunte sobre otro fármaco indicado en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, la pirfenidona. Su mecanismo de acción está relacionado con la reducción de la expresión de factores profibróticos tipo factor de crecimiento transformador- β (TGF- β), citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-4 e IL-13, modulando así la respuesta inflamatoria y la síntesis de colágeno en el pul-

món. También inhibe la migración de los fibroblastos y su proliferación en el corazón. El razonamiento para su uso en la ICC se basa en el hecho de que estas dianas etipatogénicas de la pirfenidona son la base de la fibrosis y remodelado estructural del corazón. Sin embargo, los resultados clínicos de algunos pequeños estudios son más bien modestos. Ello aleja la posibilidad de que este fármaco pueda ser clínicamente útil en la ICC-c.

Resulta curioso que los fármacos aquí mencionados tengan efectos cardioprotectores notables en la ICC con reducida fracción de eyección ventricular izquierda y que, por el contrario, sus efectos sean más limitados en la ICC con fracción de eyección conservada. Aun así, los estudios aquí comentados sugieren que la empagliflozina, la espironolactona y la asociación sacubitrilo-valsartan reducen la frecuencia de hospitalizaciones de ciertos grupos de pacientes con ICC-c; no está claro si también son eficaces para reducir la muerte cardiovascular.

Ya que la ICC es la causa de medio millón de muertes anuales en los EEUU, y que la mortalidad en casos graves a 1 año vista es del 50%, cualquier pequeño avance en cardioprotección farmacológica, como el aquí comentado para el caso de la ICC-c, es muy bienvenido.

Antonio G. GARCÍA
Médico y farmacólogo clínico

ARTÍCULO

Ajuste de dosis de irinotecán de acuerdo con el fenotipo de UGT1A1 y farmacoterapia combinada con 5-fluorouracilo

Actualización a julio 2022 a partir de la guía clínica del Grupo de Trabajo Neerlandés de Farmacogenética (DPWG)
Santiago ZUGBI¹, Pablo ZUBIAUR², Francisco ABAD SANTOS².

¹Unidad de Tratamientos Innovadores, Hospital de Pediatría JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

²Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa

El irinotecán es un agente citotóxico anti proliferativo que tiene como mecanismo de acción la inhibición de la ADN topoisomerasa I (TOP 1), enzima que estabiliza la estructura topográfica de la hebra de ADN durante su replicación y transcripción. La inhibición de esta enzima produce fragmentos de hebras simples de ADN que conducen a la detención de la división celular y a la muerte de las células en proceso de división. El mecanismo de acción de irinotecán le confiere actividad citotóxica

en diversos tipos de tumores como el cáncer de pulmón, ovario, estómago, páncreas y colorrectal, entre otros (1).

La terapia con irinotecán se caracteriza por la posible presentación de múltiples toxicidades que limita su dosis (mielosupresión, diarrea y neutropenia) y una gran variabilidad farmacocinética interindividual (2). Respecto a sus características farmacológicas, el irinotecán es un profármaco que requiere metabolización hepática mediada por

carboxilesterasas (CES1, CES2) para la obtención de su metabolito activo SN-38 (figura 1), que presenta una actividad farmacológica entre 100 y 1000 veces mayor que el propio irinotecán. En circulación plasmática, también puede ser metabolizado por la pseudocolinesterasa (BCHE) a SN-38. A continuación, SN-38 es glucuronizado por acción de la familia de enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasas (UGT), principalmente la isoenzima UGT1A1, para generar un metabolito

inactivo (SN-38-G) capaz de ser eliminado. De manera simultánea y compitiendo con la vía de activación previamente descrita, el irinotecán también es oxidado por las isoformas del citocromo P450 (CYP) 3A (CYP3A4/5) generando metabolitos inactivos (APC, NPC y M4). Es por esto que tanto CYP3A4/5 como UGT1A1 son las enzimas responsables de la eliminación del fármaco y lo hacen limitando la cantidad y el tiempo de exposición del metabolito activo SN-38 (3).

La expresión y funcionalidad de las enzimas y transportadores involucrados en el metabolismo y eliminación de irinotecán pueden verse afectadas por variantes genéticas. *UGT1A1* presenta una región polimórfica (rs3064744, g.175492TA) donde el número de repeticiones "TA" define distintos alelos. De esta forma, la presencia de seis repeticiones TA (TA-6) define el alelo *1, de función normal; TA-7 define el alelo *28, que es el alelo de función reducida más prevalente (4); TA-5 define el alelo *36, de función aumentada y TA-8 define el alelo *37, de función reducida. Respecto al alelo *UGT1A1**80 definido por la variante rs887829 (c. -364C>T) aún no se conoce su implicación funcional, pero se encuentra en desequilibrio de ligamiento con rs3064744. Es decir, que las variaciones TA-5 y TA-6 en rs3064744 se presentan de manera conjunta con la variante C de rs887829, y las variaciones TA-7 y TA-8 se presentan con la variante T de rs887829. De este modo, si se genotipa únicamente rs887829 y se detecta la variante T, se le puede considerar un marcador subrogado de *28. Otro alelo de interés clínico por su fuerte asociación al desarrollo de toxicidades es *UGT1A1**6 (rs4148323, c.211G>A), aunque se da con mayor frecuencia en población de origen asiático (5). En la Tabla 1 se muestran los alelos más frecuentes y relevantes para *UGT1A1* junto con la actividad del alelo correspondiente. En el Hospital Universitario de La Princesa, se ofrece el genotipado de las variantes con mayor prevalencia, impacto funcional y relevancia clínica.

Cada individuo presenta dos alelos para la codificación de la enzima *UGT1A1*. De este modo, las distintas combinaciones de alelos definen el diplotipo característico del paciente, el cual se asocia a un fenotipo farmacogenético que determina la actividad enzimática de *UGT1A1* y una futura recomendación clínica respecto a la dosis a utilizar (Tabla 2). En este contexto, el Grupo de Trabajo Neerlandés de Far-

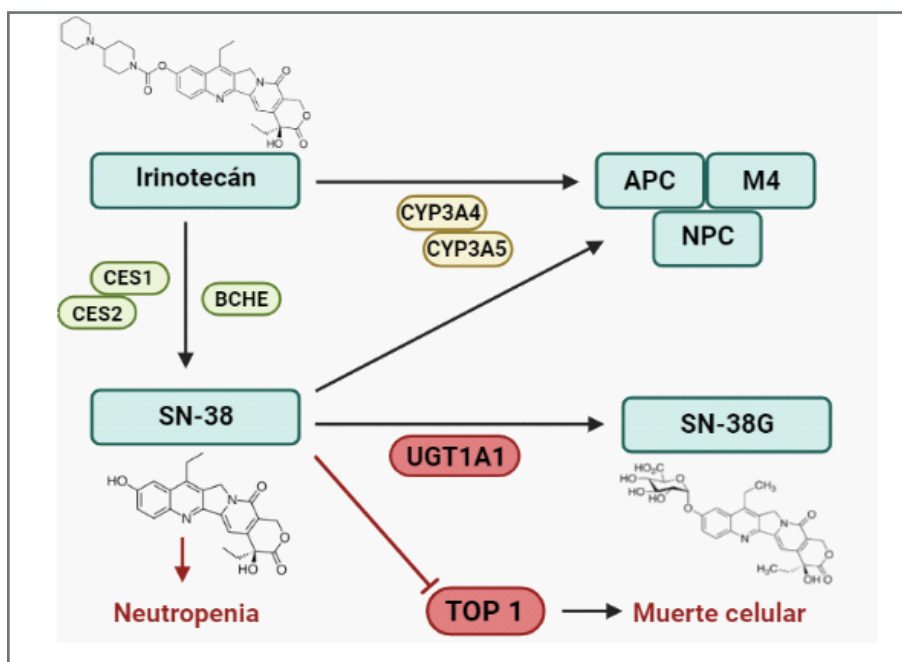


Figura 1. Representación de la farmacocinética y farmacodinamia del irinotecán

Tabla 1. Variantes alélicas con relevancia clínica y actividad del alelo para *UGT1A1*

Alelo	Actividad	rs887829	rs3064744	rs4148323	rs35350960
		-364C>T	TA-N	211G>A	686C>A
*1	Normal	C	TA-6	G	C
*6	Reducida			A	
*27	Reducida				A
*28	Reducida		TA-7		
*36	Aumentada		TA-5		
*37	Reducida		TA-8		
*80	Desconocida	T			
*80 + *28	Reducida	T	TA-7		
*80 + *37	Reducida	T	TA-8		

El genotipado de rs887829 puede considerarse un marcador subrogado de *28 si solo se genotipa este polimorfismo (es decir, rs887829 C/T y T/T equivalen a *1/*28 y *28/*28, respectivamente). Los cambios de nucleótidos se han obtenido de la página de nomenclatura de UGT, disponible en: <https://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/wp-content/uploads/2015/04/UGT1A1-allele-nomenclature.html>

macogenética (DPWG), en sus guías de práctica clínica, recomienda realizar el genotipado de *UGT1A1* prospectivo para guiar la dosis estándar de fármaco a utilizar (6). Originalmente, las recomendaciones para conocer el fenotipo y posterior ajuste de dosis se basaron únicamente en la presencia del alelo *UGT1A1**28 por ser el más estudiado y común en población caucásica. En la actualización del año 2018 y 2021, el DPWG incorporó otros fenotipos metabolizadores a partir de la presencia de alelos menos frecuentes, aunque las recomendaciones clínicas no se vieron modificadas.

En la actualidad, los esquemas terapéuticos oncológicos tienden a presentar regímenes combinados de fármacos según mecanismos de acción, posibilidad de actividad sinérgica y presencia de diferentes perfiles de toxicidad; para de este modo, permitir la combinación sin reducción significativa de las dosis individuales. En particular, el irinotecán se utiliza en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) en protocolos innovadores como FOLFIRI y FOLFIRINOX (Tabla 3) (7).

Como se ha descrito previamente, el 5-FU tiene una estrecha ventana terapéutica y aproximadamente entre un 10 y 40% de los pacientes desa-

rollan una toxicidad grave asociada a una reducción en su función de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (8). Actualmente, la EMA (*European Medicines Agency*) recomienda el genotipado prospectivo de 4 variantes del gen *DPYD* de manera rutinaria en la práctica clínica para todos los pacientes que vayan a recibir fluoropirimidinas: 1) rs3918290 (*DPYD**2A, c.1905+1G>A, 2) rs55886062 (*DPYD**13, c.1679T>G), 3) rs67376798 (c.2846A>T) y 4) rs75017182 (c.1129-5923C>G, HapB3). Estas variantes no son las únicas que explican las alteraciones en la función enzimática, pero son las más frecuentes y aquellas que describen la reducción o pérdida total de función hasta la fecha. En la Tabla 4 se muestran de manera simplificada las recomendaciones adoptadas por la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica según los fenotipos metabolizadores (9,10).

Según las frecuencias poblacionales que presentan las variantes mencionadas para *UGT1A1* y *DPYD*, estudios muestran que entre un 1 y un 2% de los pacientes presenta de manera concomitante variantes para ambos genes. Además, se demostró que el genotipado de *UGT1A1* y *DPYD* permite predecir de manera específica la aparición de efectos adversos hematológicos y estomatitis. Esto resulta clínicamente relevante ya que suelen aparecer con mayor frecuencia en los primeros ciclos de quimioterapia obligando a reducir dosis, espaciar ciclos o suspender el tratamiento en aquellos casos de mayor gravedad (11). Incorporar la genotipificación anticipada de *UGT1A1* en pacientes que van a recibir regímenes combinados permitiría la personalización de dosis iniciales de tratamiento según los fenotipos *DPYD* y *UGT1A1* como se describe en las Tablas 2 y 4, y la identificación de aquellos pacientes con potencial riesgo de presentar reacciones adversas, logrando disminuir la incidencia de aquellos prevenibles.

En conclusión, identificar el fenotipo metabolizador de manera anticipada al inicio terapéutico con estos fármacos permite una prescripción más precisa. En resumen, se recomienda iniciar con dosis estándar en aquellos pacientes con un fenotipo NM o IM para *UGT1A1* y NM para *DPD*; se recomienda una reducción de la dosis en aquellos pacientes con fenotipo PM para *UGT1A1* o IM para *DPD* que no tolerarían la dosis de inicio estándar, reduciéndose el riesgo de reacciones adversas significativamente. Finalmente, se recomien-

Tabla 2. Fenotipos metabolizadores de UGT1A1, ejemplo de diplotipos y recomendaciones terapéuticas.

Fenotipo metabolizador	Ejemplos de diplotipos	Recomendación
Metabolizador normal (NM)	*1/*1	No es necesaria ninguna acción en el ajuste de dosis
Metabolizador intermedio (IM)	*1/*28 o *1/*6	No es necesaria ninguna acción en el ajuste de dosis
Metabolizador lento (PM)	*28/*28 o *6/*37	Reducir un 30% la dosis estándar. Si el paciente tolera esta dosis inicial, se puede aumentar la dosis guiándose por el recuento de neutrófilos.

Tabla 3. Esquemas terapéuticos FOLFIRI y FOLFIRINOX (ciclos de 14 días).

Esquema	Fármacos, dosis y administración
FOLFIRI	- Folinato de calcio, 400 mg/m ² día 1 y 15. - 5-fluorouracilo, 400 mg/m ² bolo día 1 y 15, luego 2400 mg/m ² infusión continua de 46 h. día 1 y 15. - Irinotecán, 180 mg/m ² día 1 y 15
FOLFIRINOX	- Folinato de calcio, 400 mg/m ² día 1. - 5-fluorouracilo, 400 mg/m ² bolo luego 2400 mg/m ² infusión continua de 46 h. - Irinotecán, 180 mg/m ² día 1. - Oxaliplatino, 85 mg/m ² día 1.

Tabla 4. Fenotipos metabolizadores de DPD, ejemplo de diplotipos y recomendaciones terapéuticas.

Fenotipo metabolizador	Ejemplos de diplotipos	Recomendación
NM	*1/*1	Dosis estándar según se indica en ficha técnica. El cálculo se realiza en base a superficie corporal y en función de la patología.
IM	*1/*2A, *1/*13, *1/*rs67376798, *1/*HapB3, *rs67376798/*rs67376798, *HapB3/*HapB3	Reducir la dosis inicial calculada en un 50%, continuar el ajuste de dosis en base a la toxicidad observada.
PM	*2A/*2A, *13/*13, *2A/*rs67376798, *13/*rs67376798, *2A/HapB3, *13/*HapB3	Tratamiento con fluoropirimidinas contraindicado, buscar alternativas terapéuticas. En caso de no tener alternativa, reducir la dosis inicial calculada <25% y realizar monitoreo terapéutico del fármaco.

da evitar el uso de fluoropirimidinas en aquellos pacientes con fenotipo PM para *DPD* pues podrían presentar una reacción de toxicidad potencialmente mortal.

REFERENCIAS

1. Ramesh, M., Ahlawat, P. & Srinivas, N. R. Irinotecan and its active metabolite, SN-38: review of bioanalytical methods and recent update from clinical pharmacology perspectives. *Biomed. Chromatogr.* 24, 104–123 (2010).
2. Lévesque, É. et al. Refining the UGT1A haplotype associated with irinotecan-induced hematological toxicity in metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/irinotecan-based regimens. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 345, 95–101 (2013).
3. de Man, F. M., Goey, A. K. L., van Schaik, R. H. N., Mathijssen, R. H. J. & Bins, S. Individualization of irinotecan treatment: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics. *Clin. Pharmacokinet.* 57, 1229–1254 (2018).
4. Gammal, R. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for UGT1A1 and atazanavir prescribing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 99, 363–369 (2016).
5. Onoue, M. et al. UGT1A1*6 polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients. *Int. J. Clin. Oncol.* 14, 136–142 (2009).
6. Swen, J. J. et al. Pharmacogenetics: From bench to byte—an update of guidelines. *Clin. Pharmacol. Ther.* 89, 662–673 (2011).
7. Gómez-España, M. A. et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin. Transl. Oncol.* 23, 988–1000 (2021).
8. Henricks, L. M. et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 19, 1459–1467 (2018).
9. García-Alfonso, P. et al. Consensus of experts from the Spanish Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Society and the Spanish Society of Medical Oncology for the genotyping of DPYD in cancer patients who are candidates for treatment with fluoropyrimidines. *Clin. Transl. Oncol.* 24, 483–494 (2022).
10. Amstutz, U. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 update. *Clin. Pharmacol. Ther.* 103, 210–216 (2018).
11. Cremolini, C. et al. DPYD and UGT1A1 genotyping to predict adverse events during first-line FOLFIRI or FOLFOXIRI plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 9, 7859–7866 (2018).

ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA

Impacto poblacional de las nuevas guías de la ESC: importancia del criterio unificado en seguridad cardiovascular

Cristina RAMOS DEL MORAL

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa

Un estudio publicado en *JAMA Cardiology* (1) cuestiona las modificaciones de los intervalos de riesgo para el uso de estatinas en prevención de eventos cardiovasculares introducidas por la European Society of Cardiology (ESC) en 2021.

Liderados por *Martin Bodker Mortensen*, y acompañado de un editorial de soporte en la misma publicación, tachan de “alarmantes” los hallazgos resultantes de comparar la eficacia clínica de las guías vigentes de la ESC, American College of Cardiology/American Heart Association, and UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE), así como las pasadas guías de la propia ESC sobre una cohorte de 66900 personas procedentes del *Copenhagen General Population Study*.

Según dichos autores, la nueva actualización de la ESC reduce el uso de estatinas al 4% de la población de entre 40-49 años, frente a porcentajes ubicados entre el 20 y el 35% resultantes de la actuación conforme a las otras guías. Asimismo, de acuerdo con estos nuevos estándares de actuación,

se eliminaría casi la indicación de estatinas en la mujer.

La explicación a esta disparidad de criterios subyace en el problema del sistema de evaluación de riesgos. Por un lado, el anterior modelo de la ESC presentaba menor calidad que el americano o el inglés, ya que solo tenía en cuenta eventos cardiovasculares fatales, en lugar de evaluarlos independientemente de si la consecuencia final era o no el *éxito* del paciente.

Por otro lado, si bien las nuevas guías actualizan la calidad de este modelo, con un nuevo sistema al que denominan SCORE2 y que sí tiene en cuenta la posibilidad de eventos cardiovasculares no fatales, sigue existiendo conflicto en torno a la cuestión de la estandarización interzonas. Esto se explica porque se utilizan diferentes modelos en función del riesgo cardiovascular de la región. Nos hayamos pues ante una situación paradójica, según la cual utilizamos uno u otro modelo en función del riesgo basal de la población, asumiendo que este es atribuible a factores ambientales exclusivamente

e ignorando la posibilidad de que este pueda ser resultante parcialmente del éxito en la aplicación de lo recomendado por las guías preexistentes.

De este modo, los autores del estudio concluyen que la implementación de las nuevas medidas de la ESC va, en última instancia, a repercutir en la seguridad cardiovascular de países de bajo riesgo, como pueden ser Europa Occidental y en grupos con menor riesgo cardiovascular, siendo el caso del sexo femenino.

Ante esta situación, recomiendan reevaluar estas guías, priorizando la utilización de evidencia de alta calidad, como pueden ser ensayos clínicos aleatorizados, para su elaboración, como ya hacen las guías británicas y americanas.

Adaptado de: Hughes S. *New European Guidelines ‘Drastically’ Reduce Statin Eligibility* - Medscape - Jul 07, 2022; https://www.medscape.com/viewarticle/976715#vp_2

REFERENCIAS

1. Mortensen MB, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Statin Eligibility for Primary Prevention of Cardiovascular Disease According to 2021 European Prevention Guidelines Compared With Other International Guidelines. *JAMA Cardiol.* 2022 Aug 1;7(8):836-843.

La interpretación errónea del antibiograma en España está llevando al uso inadecuado de antibióticos

Ana CASAJÚS REY

Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa

El aumento de las resistencias a los antimicrobianos ha sido causa directa del fallecimiento de 1,27 millones de personas en el mundo en el año 2019. Es necesario que los profesionales sanitarios optimicen el uso de los antibióticos ya que, si no se toman medidas al respecto, las bacterias multirresistentes podrían convertirse en la principal causa de muerte en unos años. El antibiograma es una herramienta esencial en la práctica clínica habitual para la prescripción personalizada según la sensibilidad antibiótica de las bacterias responsables de las infecciones.

El European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) surge de la necesidad de adaptar estudios de sensibilidad a la epidemiología de Europa (1). Actualmente, está formado por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC), la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) y comités europeos nacionales, en colaboración con la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

EUCAST clasifica a los microorganismos a partir de puntos de corte clínicos, definidos por la concentración mínima inhibitoria a antibióticos específicos, que sirven para predecir la respuesta clínica en el paciente infectado. A partir de estos puntos de corte, se asignaron tres categorías clínicas en 2002: Sensible (S), Intermedia (I) y Resistente (R).

En el año 2019, hubo una redefinición importante de estas categorías, de forma que "I" pasaba a tener un significado diferente: "Sensible con exposición incrementada al antibiótico" (en dosis o en tiempo) ya que la clasificación antigua era muy ambigua teniendo significados diferentes: efecto terapéutico incierto, susceptible a altas dosis y susceptible si el antimicrobiano se concentra en el lugar de la infec-

ción. Mantener la inicial "I", cambiando el significado, fue una decisión que contó con la mayoría de los votos de los microbiólogos responsables de la actualización de EUCAST, pero que está provocando confusión entre los médicos clínicos por no ser conscientes de este cambio.

Esta confusión conlleva una prescripción inadecuada ya que se ignora que las bacterias son sensibles a los antimicrobianos recomendados con una exposición incrementada y se utilizan aquellos que deberían de reservarse como última opción para evitar la creación de resistencias. La Sociedad Española de Infectología Pediátrica (PROA-SEIP) ya advertía en febrero de 2022, en la revista *Anales de Pediatría*, que la interpretación errónea de este cambio podría suponer un aumento en el uso inadecuado de antibióticos de uso restringido (2).

¿Cuál es la magnitud de la prescripción inapropiada de antibióticos en España por interpretación errónea del antibiograma?

M^a Natividad de Benito Hernández, médica adjunta de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) y Luis Martínez Martínez, jefe de Microbiología del Hospital Reina Sofía (Córdoba) responden a Univadis España sobre esta cuestión diciendo que no conocen ningún estudio que cuantifique cómo ha afectado la redefinición de las categorías clínicas de EUCAST en el uso de antibióticos en España. Sin embargo, la experiencia tanto de ellos, como de otros especialistas participantes en el congreso de la SEIMC, es que la prescripción inadecuada de antimicrobianos por esta causa es un problema muy presente en nuestro país. En otros países, como Suiza, sí hay estudios que identifican un aumento de prescripción inadecuada de antimicrobianos por este motivo (3).

Tanto de Benito como Martínez coinciden en que se están usando mal los antibióticos especialmente en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*. De Benito señala que están detectando un "aumento de consumo de meropenem (con el riesgo asociado de aumento de resistencias al mismo) para tratar infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* que son "sensibles con exposición incrementada" al resto de antibióticos con menor espectro". Por tanto, antibióticos como el meropenem, que son la última opción para tratar determinados microorganismos multirresistentes, no estarían indicados en casos como este.

Las acciones para aclarar las confusiones en torno a la interpretación del antibiograma

Ambos especialistas en Microbiología detallan las diferentes acciones que están realizando para que los médicos conozcan mejor EUCAST y se despejen las dudas que puedan surgir al respecto:

- Reuniones locales para formar a los prescriptores en los propios hospitales y explicar el verdadero significado y la implicación clínica de "I".
- Presentaciones en reuniones de sociedades científicas (como la del congreso de la SEIMC).
- Aplicación de diversos documentos/vídeos de EUCAST sobre el tema, accesibles en: [New definitions of S, I and R from 2019](https://www.eucast.org/newsian-dr/). (<https://www.eucast.org/newsian-dr/>)
- Organización de una reunión nacional en noviembre de 2022 por parte del Comité Español del Antibiograma (COESANT) y la SEIMC, en colaboración con la Agencia Española del Medicamento.

REFERENCIAS

1. Larrosa MN, Benito N, Cantón R, Canut A, Cercenado E, Fernández-Cuenca F, et al. Del CLSI al EUCAST, una transición necesaria en los laboratorios españoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020 Feb 1;38(2):79-83.
2. Aguilera-Alonso D, Martínez Campos L, Fernández Llamazares CM, Calvo C, Baquero-Artigao F. Novedades en el antibiograma: «I» ya no significa sensibilidad intermedia. *An Pediatr*. 2022 Feb 1;96(2):157-8.

3. Munting A, Regina J, Damas J, Lhopitallier L, Kritikos A, Guery B, et al. Impact of 2020 EUCAST criteria on meropenem prescription for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an observational study in a university hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr 1;28(4):558-63.

NOTA: Adaptado de: Esther Samper. La interpretación errónea del antibiograma en España está llevando al uso inadecuado de antibióticos. UNIVADIS 6 de julio de 2002. Disponible en: <https://www.univadis.es/news/all/pharmacists>

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

Monoterapia con aflibercept o inicio con bevacizumab en el edema macular diabético

Alejandra SUAREZ CASTILLO

*Alumna del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa
Universidad de Clermont-Auvergne*

Jhaveri CD, Glassman AR, Ferris FL 3rd, Liu D, Maguire MG, Allen JB, Baker CW, Browning D, Cunningham MA, Friedman SM, Jampol LM, Marcus DM, Martin DF, Preston CM, Stockdale CR, Sun JK; DRCR Retina Network. Aflibercept Monotherapy or Bevacizumab First for Diabetic Macular Edema. N Engl J Med. 2022 Aug 25;387(8):692-703. doi: 10.1056/NEJMoa2204225. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35833805.

La retinopatía diabética es una complicación de la diabetes en donde los vasos sanguíneos del ojo se dañan; actualmente es la causa más común de ceguera en Europa (1). El tratamiento de esta patología consiste en la inyección intravítrea de agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF). Hoy en día en Estados Unidos los medicamentos aprobados por la FDA son el aflibercept y el ranibizumab, sin embargo, ya que estos medicamentos son muy costosos el tratamiento de primera intención es el bevacizumab, los otros anti-VEGF son utilizados solo si la respuesta clínica no es satisfactoria.

El bevacizumab es también un anti-VEGF actualmente aprobado para el tratamiento del cáncer; en Europa este medicamento se usa en inyección intraocular como uso compasivo para las indicaciones para las que los otros anti-VEGF no han sido aprobados.

Este ensayo clínico busca evaluar si existe alguna diferencia entre el hecho de utilizar exclusivamente el aflibercept o el uso inicial de bevacizumab seguido de aflibercept en caso de fallo terapéutico.

Métodos

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo realizado en 54 hospitales en Estados Unidos. Los participantes debían ser mayores de 18 años, tener diabetes de tipo 1 o 2 y tener al menos un ojo con una retinopatía con un puntaje entre 24 y 69 (en una escala del 0 al 100). Se excluyeron los pacientes que habían recibido una inyección de anti-VEGF en los últimos 4 meses.

Se incluyeron 270 pacientes y un total de 312 ojos los cuales fueron tratados de acuerdo a una aleatorización por bloques. Los pacientes a los cuales solo se les trató un ojo recibieron 2.0 mg de aflibercept o 1.25 mg de bevacizumab. Para pacientes cuyos dos ojos participaron en el ensayo, se realizó una aleatorización para el ojo con la mejor agudeza visual y al otro se le dio el tratamiento alternativo. Las inyecciones fueron realizadas cada seis meses, las visitas de control se efectuaron cada 4 semanas durante un año y después cada 4 a 16 semanas durante el segundo año. A partir de la doceava semana los pacientes en el grupo de bevacizumab que no presentaban ninguna mejoría (de acuerdo con los criterios establecidos) recibieron dos inyecciones de aflibercept separadas por un mes y luego continuaron con el protocolo habitual.

Los criterios para determinar si los pacientes debían cambiar de tratamiento eran: edema macular persistente con afectación central, tratamiento reciente del ojo, ninguna mejora en la condición del ojo y visión subóptima; los pacientes debían cumplir estos cuatro criterios para que se les cambiara el tratamiento.

La variable principal del estudio fue el cambio en la agudeza visual durante los dos años, estos resultados fueron obtenidos calculando el área bajo la curva y dividiéndola por el tiempo del estudio (104 semanas), para obtener una puntuación media del efecto global. Otras variables incluyeron el espesor de la macula central, el volumen de la retina, la gravedad de la retinopatía, la agudeza visual al pasar los dos años y la seguridad.

Para obtener un resultado estadísticamente significativo con un poder de 90% y un riesgo bilateral de 5% se calculó que una muestra de 312 ojos sería necesaria, teniendo en cuenta que alrededor de 15% de los participantes no seguirían el protocolo hasta el final del estudio.

La variable principal fue analizada utilizando un modelo lineal mixto con errores estándar robustos con un ajuste de acuerdo con la agudeza visual de cada paciente y el número de ojos evaluados en cada paciente. Las otras variables también utilizaron un modelo lineal mixto y además una prueba t de Student.

Resultados

Un total de 312 ojos participaron en el ensayo entre el 8 de diciembre del 2018 y el 25 de noviembre del 2019; 158 recibieron aflibercept en monoterapia y 154 recibieron en primera intención bevacizumab. Excluyendo a los 14 pacientes que fallecieron, 226 pacientes terminaron el estudio.

La población tenía una edad media de 61 años, un puntaje de 60 en la escala de agudeza visual y un espesor macular central de 488 μ m; las características de los pacientes eran muy similares en los dos grupos.

Un total de 153 ojos en el grupo que recibió la monoterapia de aflibercept y de 147 ojos en el grupo tratado inicialmente con bevacizumab siguieron todo el protocolo. Del grupo de bevacizumab 39% cambiaron de medicamento al aflibercept durante las primeras 24 semanas, 60% en las primeras 52 semanas y 70% durante los dos años.

Durante los dos años el promedio de mejoría en agudeza visual fue de 15.0 ± 8.5 en el grupo de monoterapia y de 14.0 ± 8.8 en el grupo tratado inicialmente con bevacizumab y luego con aflibercept.

Al cabo de los dos años el cambio en la media del espesor macular visual fue de $192 \pm 143 \mu\text{m}$ en el grupo de aflibercept y de $198 \pm 160 \mu\text{m}$ en el grupo de bevacizumab. En cada grupo 77% de los pacientes tuvieron una mejora de la agudeza visual de al menos 10 letras y 22% presentaron una agudeza visual de 20/20 o superior al cabo de los dos años.

Los efectos adversos fueron frecuentes sobre todo en el grupo tratado exclusivamente por aflibercept; estos incluyeron en su mayoría la endoftalmitis. La incidencia de todos los efectos secundarios fue de 12% en el grupo de aflibercept, 8% en el grupo de bevacizumab y 7% en los pacientes a quienes se les dio un tratamiento diferente en cada ojo.

Discusión

Los resultados obtenidos muestran que no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos al culminar los dos años. Durante el primer año los resultados parecían ser más favorables en el grupo tratado exclusivamente por aflibercept, sin embargo, tras el cambio de tratamiento no se evidenció ninguna diferencia.

Un análisis suplementario únicamente en el subgrupo que presentaba un espesor de la mácula central de al menos $400 \mu\text{m}$ demostró que la agudeza visual del grupo tratado exclusivamente con aflibercept era mejor que la del otro tratamiento; aun así, los intervalos de confianza no permiten concluir que

exista una diferencia estadísticamente significativa.

Este ensayo clínico presenta algunas limitaciones; en primera instancia, no es posible saber si los criterios escogidos para cambiar el tratamiento hubieran podido ser más estrictos y si esto hubiera alterado los resultados. Algunos pacientes incluidos en este estudio sabían que tratamiento se les estaba dando lo que pudo tener un impacto en los resultados. Otra limitación es el hecho de que solo se utilizó uno de los anti-VEGF aprobados por la FDA, pero podríamos suponer que los resultados serían similares con ranibizumab.

En conclusión, los resultados de este ensayo demuestran que utilizar un tratamiento inicial de bevacizumab y posteriormente cambiar el tratamiento a aflibercept permite reducir los costos sin afectar los beneficios para los pacientes.

REFERENCIAS

1. Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, Jonas JB, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, Pesudovs K, Resnikoff S, Taylor HR; Vision Loss Expert Group. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2013 Dec;1(6):e339-49. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70113-X. Epub 2013 Nov 11. PMID: 25104599.

FARMACOVIGILANCIA

Adrenalina Level 1mg/ml solución inyectable en jeringa precargada: incompatibilidad de administración directa a través de los sistemas Clave/MicroClave

Nota de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 5 de julio de 2022
Referencia: MUH (FV), 04/2022

- La AEMPS ha tenido conocimiento de la imposibilidad de administrar Adrenalina Level 1 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada a través de los sistemas de inyección sin agujas Clave o MicroClave, con el consiguiente riesgo vital para el paciente
- La razón de esta imposibilidad de administración es la incompatibilidad entre estos dispositivos, que ocasiona una obturación en la jeringa de Adrenalina Level, impidiendo el flujo del medicamento
- Existen adaptadores específicos que solucionan este problema y que deben utilizarse en caso de requerir la administración directa de Adrenalina Level 1 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada a través de un sistema de inyección sin agujas, de tipo Clave o MicroClave

La AEMPS ha tenido conocimiento de casos en los que Adrenalina Level 1 mg/ml solución inyectable jeringa precargada, que está disponible en jeringa precargada de vidrio (Hypak fabricada por Becton Dickinson) con una conexión tipo LUER y dos agujas diferentes, no se ha podido administrar al paciente, con el consiguiente riesgo vital, cuando la administración se realizaba acoplando directamen-

te la jeringa precargada a un sistema conector sin agujas, concretamente al sistema Clave o MicroClave. Todas las notificaciones de las que ha tenido conocimiento la AEMPS han ocurrido con sistemas Clave o MicroClave. Sin embargo, no se puede descartar que estas situaciones se den con otros sistemas que tengan el mismo mecanismo de funcionamiento.

El problema identificado que imposibilita la administración en estas situaciones es que la salida de la jeringa queda taponada por uno de los componentes internos del sistema Clave o MicroClave, impidiendo la salida del fármaco de la jeringa precargada. Esto se debe a que los sistemas conectores sin agujas, de este tipo, están diseñados para utilizarse con jeringas de plástico. Las jeringas de Adrenalina Level son

de vidrio y presentan un cono más estrecho que el de las de plástico, por lo que, al intentar introducirlas en estos sistemas, queda encajado en el orificio de salida de la jeringa uno de los componentes del sistema, obturándolo.

Para evitar esta incompatibilidad y poder administrar el fármaco directamente mediante estos sistemas, existen diferentes adaptadores o válvulas antirretorno que deben utilizarse entre la jeringa y el conector tipo Clave o MicroClave, evitando la obturación de las jeringas de vidrio Hypak precargadas fabricadas por Becton Dickinson, como son las jeringas precargadas de Adrenalina Level 1 mg/ml solución inyectable. Es preciso que se conozca la compatibilidad entre las jeringas precargadas y los sistemas que se utilicen en cada centro sanitario.

El titular de la autorización de comercialización de Adrenalina Level 1 mg/ml solución inyectable jeringa precargada, ha difundido una carta para profesionales sanitarios sobre este mismo asunto, en la que se puede consultar

información más detallada sobre esta incompatibilidad, así como sobre los adaptadores existentes para evitarla. Esta carta a profesionales sanitarios está disponible en la web de la AEMPS en el siguiente enlace: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/cartas_segprofsani/

Recomendaciones para profesionales sanitarios

Si es necesaria la administración directa de Adrenalina Level 1 mg/ml solución inyectable jeringa precargada a través de un conector libre de agujas, se debe tener en cuenta que:

- Existen incompatibilidades entre la jeringa de cristal de este medicamento y los sistemas de tipo Clave o MicroClave, que pueden ocasionar un peligro para la vida del paciente, por la imposibilidad de la administración de la adrenalina.
- Existen adaptadores que permiten solucionar esta incompatibilidad y

utilizar los sistemas en conjunto para la correcta administración de Adrenalina Level.

- Se debe conocer siempre la compatibilidad con los sistemas sin agujas utilizados, disponiéndose en caso necesario de un adaptador que permita su uso conjunto.

Puede notificar a la AEMPS incidentes de este tipo mediante el sistema de Comunicación de Defectos de Calidad de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/alertas/medicamentos-uso-humano/?cat=38>

En caso de que el incidente se acompañe de daño para el paciente, se debe de notificar al Sistema Español de Farmacovigilancia, a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en www.notificaRAM.es.

Infliximab: uso de vacunas vivas en lactantes que estuvieron expuestos en el útero o durante la lactancia

Lactantes expuestos a infliximab en el útero (es decir, durante el embarazo)

- **Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes hasta 12 meses tras el nacimiento. Tras la exposición en el útero, los lactantes pueden tener un mayor riesgo de infección, incluso infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser mortales.**
- **No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) en los 12 meses después del nacimiento, a los lactantes que estuvieron expuestos a infliximab en el útero.**
- **Si hay un beneficio clínico evidente para el lactante, se podría considerar la administración de una vacuna de microorganismos vivos en una etapa más temprana, si los niveles séricos de infliximab en el lactante son indetectables o si la administración de infliximab se limitó al primer trimestre del embarazo.**

Lactantes expuestos a infliximab a través de la leche materna

- **Se han detectado niveles bajos de infliximab en leche materna. También se ha detectado en el suero de lactantes tras su exposición a infliximab a través de la leche materna.**
- **No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes alimentados con leche materna mientras la madre esté recibiendo infliximab, a no ser que los niveles séricos de infliximab en el lactante sean indetectables.**

Infliximab es un anticuerpo monoclonal G1 (IgG1) quimérico murino-humano que se une específicamente al TNF α humano. En la Unión Europea, está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Crohn (en adultos y en pediatría), colitis ulcerosa (en adultos y en pediatría), espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, y psoriasis.

Administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes que estuvieron expuestos a infliximab en el útero

Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes que estuvieron expuestos a infliximab en el útero hasta 12 meses después del nacimiento (Julsgaard et al, 2016). Estos lactantes pueden tener un mayor

riesgo de infección, incluso infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser mortales. Esto incluye infección diseminada por Bacillus Calmette y Guérin (BCG), que ha sido notificada después de la administración de la vacuna de microorganismos vivos BCG tras el nacimiento.

Por tanto, se recomienda un periodo de espera de 12 meses después del

nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes que estuvieron expuestos a infliximab en el útero. Si hay un beneficio clínico evidente para el lactante, se podría considerar la administración de una vacuna de microorganismos vivos en una etapa más temprana, si los niveles séricos de infliximab en el lactante son indetectables o si la administración de infliximab se limitó al primer trimestre del embarazo (cuando la transferencia placentaria de IgG se considera mínima).

Administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes que estuvieron expuestos a infliximab durante la lactancia

En la literatura publicada hay datos limitados que indican que se han detectado niveles bajos de infliximab en la leche materna en concentraciones de hasta el 5% del nivel sérico materno

(Fritzsche et al, 2012).

También se ha detectado infliximab en el suero de lactantes tras su exposición a infliximab a través de la leche materna. Se espera que la exposición sistémica en un lactante sea baja porque infliximab se degrada principalmente en el tracto gastrointestinal.

No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes mientras la madre esté recibiendo infliximab a no ser que los niveles séricos de infliximab en el lactante sean indetectables.

Las Fichas Técnicas, los prospectos y las tarjetas de información para el paciente de infliximab están siendo actualizados para reflejar las recomendaciones actuales sobre vacunas de microorganismos vivos en lactantes tras la exposición en el útero o durante la lactancia. A los pacientes tratados con infliximab se les debe entregar el

prospecto y la tarjeta de información para el paciente.

Se debe informar a las mujeres de que en el caso de haber recibido infliximab durante el embarazo o durante el periodo de lactancia materna, es importante que hablen con el pediatra de su bebé sobre las vacunas de microorganismos vivos.

Adicionalmente se incluye en esta comunicación la tarjeta de información para el paciente actualizada. Esta tarjeta también está disponible en la web de la AEMPS en el siguiente enlace: Materiales sobre prevención de riesgos – web AEMPS

Si usted desea copias de la tarjeta en formato impreso para entregar a sus pacientes, puede solicitarla al laboratorio titular correspondiente.

REFERENCIAS

-Fritzsche J, Pilch A, Mury D et al. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding. J Clin Gastroenterol. 2012;46:718-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e31825f2807. PMID: 22858514.

- Juulsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. Gastroenterology. 2016;151:110-119. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.002. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27063728.

Uso de rucaparib (Rubraca) como tratamiento oncológico en tercera línea o posterior: recomendación de retirada de la indicación

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 22 de julio de 2022
Referencia: MUH, 08/2022

- El CHMP recomienda la retirada de la indicación terapéutica de rucaparib para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario que hayan recaído tras al menos dos líneas previas de tratamiento y que no sean candidatas a recibir quimioterapia adicional (indicación de “tratamiento”)
- Esta decisión se ha tomado tras la revisión de los datos obtenidos en el estudio ARIEL4, los cuales indicaban que las pacientes que recibieron rucaparib como tratamiento en tercera línea o posterior de cáncer de ovario tenían peores resultados en términos de supervivencia global que aquellas que recibieron quimioterapia
- Los médicos no deben iniciar nuevos tratamientos en esta indicación y los que estén en marcha deberán ser revisados
- Esta recomendación no aplica a la indicación de uso de rucaparib en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento después de la quimioterapia para la que Rubraca continuará autorizado
- La Agencia informará de la decisión final que tome la Comisión Europea

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó el pasado 29 de abril de 2022 mediante la nota informativa MUH, 3/2022 sobre los datos preliminares del estudio ARIEL4, que comparaba rucaparib con respecto a quimioterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario que hubieran recaído tras al menos dos líneas previas de tratamiento y que no fueran candi-

datas a recibir más quimioterapia (indicación de “tratamiento”). De acuerdo con estos datos, las pacientes tratadas con quimioterapia obtenían mejores resultados en términos de supervivencia global (SG) que las tratadas con rucaparib, lo que llevó al inicio de un procedimiento de arbitraje de acuerdo con el artículo 20 del Reglamento (CE) 726/2004, mediante el cual la Comisión Europea (CE) solicitó al Comité de Me-

dicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) que evaluase la evidencia disponible y tomase una decisión en relación con el balance beneficio/riesgo de un medicamento autorizado por procedimiento centralizado.

Durante esta evaluación, el laboratorio (denominado titular de la autorización de comercialización o TAC) ha

enviado los resultados del análisis final de SG de este estudio, que confirman los resultados obtenidos en el anterior análisis: las pacientes tratadas con rucaparib tienen peores resultados en términos de supervivencia global que aquellas que recibieron quimioterapia.

De acuerdo con estos resultados, el CHMP considera que no se ha podido confirmar que el beneficio/riesgo de rucaparib continúe siendo positivo en la indicación de "tratamiento": "Como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión,

que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia basada en platino". Por tanto, en el contexto de una aprobación condicional, el CHMP ha recomendado la retirada de esta indicación terapéutica para Rubraca.

En consecuencia, los médicos no deben iniciar ningún tratamiento con rucaparib en tercera línea. Las pacientes en tratamiento actual deberán ser informadas y su médico considerará otras alternativas de tratamiento.

La autorización de Rubraca se modificó en 2019 para incluir una nueva indicación terapéutica: "Como monote-

rapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde completa o parcialmente a la quimioterapia con platino". Esta autorización se basó en los resultados de un ensayo fase 3 que aún sigue en marcha (ARIEL3). En este momento no hay datos que hagan pensar que rucaparib no es eficaz en esta indicación, por lo que rucaparib continuará estando autorizado para su uso como tratamiento de mantenimiento.

Información para pacientes

- Rubraca no debe utilizarse para tratar a pacientes con cáncer de ovario, trompa de falopio o peritoneal con mutación BRCA que hayan recaído después de haber recibido, al menos, dos tratamientos previos con quimioterapia, y que ya no pueden continuar recibiendo quimioterapia.
- Esto es así porque el estudio diseñado para confirmar el beneficio de rucaparib no ha cumplido con su objetivo y los datos disponibles muestran que el tratamiento con este medicamento podría estar asociado con un aumento del riesgo de muerte.
- No se deben iniciar nuevos tratamientos con rucaparib en tercera línea. Si usted está recibiendo este medicamento como tratamiento en tercera línea, su médico considerará otras opciones disponibles.
- Si tiene dudas acerca de su tratamiento, consulte con su médico.

Información para profesionales sanitarios

- La EMA recomienda que Rubraca deje de estar autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia basada en platino.
- Esta recomendación se basa en el análisis final de los resultados del estudio fase 3 ARIEL4, que comparaba el tratamiento con rucaparib frente a quimioterapia en pacientes con este tipo de tumores.
- En este estudio se observó una diferencia a favor de rucaparib para la variable principal de eficacia, supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (mediana de 7,4 meses en el grupo de rucaparib comparada con 5,7 meses para el grupo de quimioterapia, HR=0,639; p=0,0010).
- Sin embargo, la supervivencia global fue menor con rucaparib comparada con la observada con quimioterapia (19,4 meses frente a 25,4 meses, respectivamente, con un HR de 1,31 (IC 95%: 1,00, 1,73).
- De acuerdo con estos datos el beneficio de rucaparib, cuando se usa en la indicación arriba indicada, no se considera confirmado. Teniendo en cuenta que el tratamiento con rucaparib podría estar asociado con un aumento del riesgo de muerte, la relación beneficio/riesgo de este medicamento en la indicación de "tratamiento" se considera negativa. Los tratamientos en marcha deberán ser revisados y las pacientes informadas de estos datos y recomendaciones.
- Esta recomendación no afecta al uso de Rubraca como tratamiento de mantenimiento tras quimioterapia.
- Se procederá al envío de una carta a todos los profesionales sanitarios para informar de esta decisión.



"Varios organismos internacionales recomiendan la genotipación para CYP2C19 antes de empezar el tratamiento con clopidogrel en la práctica clínica diaria."

Propelentes utilizados en inhaladores presurizados y cómo reducir su huella de carbono

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 29 de julio de 2022
Referencia: MUH, 09/2022

- **La Estrategia Farmacéutica de la UE busca que los medicamentos tengan un efecto neutro sobre el medio ambiente**
- **Los propelentes hidrofluorocarbonados son sustancias que contribuyen al calentamiento global como gases de efecto invernadero, pero cualquier medida debe adoptarse sin poner en peligro a los pacientes respiratorios que necesiten este tipo de inhaladores para el buen control de su enfermedad**
- **La AEMPS, en colaboración con las sociedades científicas, ha creado una página con recomendaciones para pacientes para mitigar el impacto medioambiental que producen estos propelentes**

Las líneas marcadas en la Estrategia Farmacéutica de la Unión Europea (UE), complementarias al Pacto Verde Europeo, buscan allanar el camino para que los medicamentos contribuyan al objetivo de neutralidad climática de la UE, centrándose en la reducción de los gases de efecto invernadero a lo largo de la cadena de valor.

Entre estos gases que contribuyen al calentamiento global como gases de efecto invernadero están los propelentes hidrofluorocarbonados (HFC) que contienen los actuales inhaladores de cartucho presurizado (pMDI). En nuestro país, alrededor del 52% de los inhaladores utilizados son pMDI, con una media anual de 15 millones de unidades vendidas, lo que se traduce en la emisión de aproximadamente 400.000 toneladas equivalentes de CO₂ anuales.

Estos medicamentos se utilizan para el tratamiento de enfermedades respiratorias, fundamentalmente asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La lista de medicamentos que contienen este tipo de propelentes se pueden consultar en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>) con el criterio de búsqueda "envase a presión".

Aunque se están investigando nuevos propelentes menos contaminantes que podrían producir hasta un 90% menos de huella de carbono, éstos solo estarán disponibles en próximos años. Hasta entonces, cabe la posibilidad de utilizar dispositivos inhaladores de polvo seco o de nebulización en nuevos pacientes mayores de 6 años o

con flujo inspiratorio > 30 l/min) –Guía Española de Manejo del Asma (GEMA) 5.2 (<https://www.separ.es/node/1812>)–, siempre que estos inhaladores se consideren clínicamente adecuados por sus médicos.

Sin embargo, el cambio de inhalador, por motivos no clínicos, en pacientes ya tratados y bien controlados con sus inhaladores pMDI podría suponer un riesgo de deterioro de la enfermedad y/o promover una baja adhesión terapéutica (incluyendo una mala técnica de inhalación con el nuevo dispositivo) – Guía GEMA 5.2-. En este sentido, cabe recordar que los inhaladores son medicamentos no sustituibles (<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-no-sustituibles/>) sin la autorización expresa del médico prescriptor. Por lo tanto, éstos son los únicos que pueden decidir sobre el cambio de dispositivo de manera individualizada y consensuada con el paciente.

Además, el estudio AIRE, de análisis perceptivo de los inhaladores reciclados (<https://www.farmaceticoscomunitarios.org/es/journal-article/analisis-perceptivo-inhaladores-recicladosproyecto-aire>), indica que menos de la mitad de los pacientes depositan los inhaladores ya utilizados y los cartuchos sustituidos en el punto convenido del sistema integrado de gestión y recogida de envases (SIGRE) de las farmacias para su correcto reciclado. Por tanto, como medida medioambiental adicional, es necesario concienciar sobre la importancia de la correcta gestión medioambiental de los inhaladores como medida esencial para reducir la huella de carbono eli-

minándolos en el punto SIGRE de las farmacias.

La AEMPS se ha adherido a todas las iniciativas promovidas por las Sociedades Científicas (SSCC) encaminadas a mejorar el conocimiento de los pacientes sobre el uso de los inhaladores y del control de su enfermedad, lo cual reduciría la necesidad de medicación de rescate, donde se utilizan principalmente dispositivos pMDI. En esta línea, la AEMPS ha creado una página de respuestas a preguntas frecuentes que también incluye un directorio al que acceder a todas las acciones informativas de las sociedades científicas para que todo tipo de pacientes tengan toda la información necesaria para cuidar su salud y también proteger el medio ambiente: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/informacion-y-atencion-al-ciudadano/preguntas-y-respuestas-frecuentes/preguntas-y-respuestas-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-sobre-inhaladores-presurizados-con-propelentes-hidrofluorocarbonados-hfc-y-como-reducir-su-huella-de-carbono/>

En conclusión, la AEMPS reconoce el impacto medioambiental que supone el uso de HFCs y que son necesarias medidas educativas para mitigar dicho impacto. No obstante, todas las acciones encaminadas a reducir la huella de carbono de los inhaladores pMDI deben realizarse de manera pausada, meditada, y sin poner en peligro a los pacientes respiratorios que necesiten este tipo de inhaladores para el buen control de su enfermedad.

ERRORES DE MEDICACION

Clonazepam 2,5 mg/ml gotas orales

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Hospital de un error de dosificación con clonazepam gotas orales que ha tenido su origen en la etapa de la prescripción y como causa los problemas en la interpretación de la prescripción. El error tuvo consecuencias de daño al paciente.

El caso fue el siguiente:

Se prescribe clonazepam gotas orales 2,5 mg/ml. La pauta prescrita fue de 3-10 miligramos, cuando lo que se quería pautar eran 3-10 gotas (0,3-1 miligramos). La enfermera del turno de tarde no lo administra dado que el paciente estaba tranquilo. Sin embargo, la enfermera del turno de noche administra la dosis más baja prescrita 3 mg (diez veces más la dosis deseada). Tras esto, el paciente permanece dormido durante 48 horas.

Recomendaciones

- ▶ Incluir sistemas de alerta a la prescripción de dosis máximas de los medicamentos.
- ▶ Realizar la correspondiente validación farmacéutica de la prescripción.
- ▶ Incluir una alerta asociada a la prescripción: "Cada gota contiene 0,1 mg de clonazepam. Se recomienda la administración en mg y no en gotas".

Fendivia (fentanilo) parche transdérmico

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria de un error de medicación, originado en la etapa de prescripción y posteriormente administración por el profesional sanitario, con FENDIVIA (FENTANILO) PARCHES TRANSDÉRMICOS. Se produce una sobredosificación en el paciente debido a una prescripción ambigua y errónea seguida de una técnica de administración errónea por parte del profesional.

El caso fue el siguiente:

Paciente de 87 años ingresado en planta con múltiples comorbilidades. Tiene pautado un parche de Fendivia® 50 microgramos y se especifica que "hay que poner la mitad", que serían 25 microgramos (pero también se indica que se quieren 12 microgramos). El paciente por la noche presenta empeoramiento de su situación respiratoria y es valorado por medicina interna que advierte que tiene puesto un parche entero de 50 microgramos. Se sospecha sobredosificación por fentanilo transdérmico. Las enfermeras de la planta refieren que, "como no se puede cortar el parche, lo que hacen es despegar solo la mitad".

Recomendaciones

- ▶ Ante una discrepancia de dosis o problemas en la interpretación de la prescripción, contactar con el médico, siempre, antes de administrar.
- ▶ Seguir las indicaciones de la ficha técnica, apartado forma de administración donde se indica que: **"No se deben usar en ninguna situación parches que estén cortados, divididos o dañados"**.
- ▶ Seleccionar la presentación más adecuada según la dosis a administrar.

USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

5 Momentos clave para la utilización segura de los medicamentos

Los 5 momentos clave para la utilización segura de los medicamentos muestran los cinco pasos básicos que siguen las personas que toman medicación. En cada uno de ellos se sugieren las preguntas que deben hacerse los pacientes, familiares o cuidadores, junto con sus profesionales sanitarios, para reducir el riesgo de daño asociado al uso de los medicamentos.

La Organización Mundial de la Salud ha diseñado esta herramienta dirigida a todos los ciudadanos, para promover y divulgar la importancia de su participación cuando acuden a los servicios sanitarios, ya que así se aumenta la seguridad en el uso de los medicamentos.

El objetivo es animar a los pacientes a implicarse más activamente en su cuidado, que conozcan adecuadamente

los medicamentos que toman y que sean capaces de comunicarse abiertamente con los profesionales sanitarios que les atienden.

1. Antes de COMENZAR a tomar un medicamento

- ¿Cómo se llama y para qué sirve?
- Además de este medicamento, ¿hay otras formas de tratar mi enfermedad?

- ¿Cuáles son sus posibles efectos secundarios y qué tengo que hacer si los observo?
- ¿He informado al profesional sanitario sobre mis alergias, otras enfermedades y otros medicamentos o productos que estoy tomando?
- ¿Cómo debo almacenar este medicamento?

2. Cuando TOMO el medicamento

- ¿Cuándo y cómo debo tomar este medicamento y qué dosis debo tomar cada vez?
- ¿Debo tomarlo en ayunas o con las comidas?
- ¿Cómo puedo organizar bien las tomas?
- ¿Qué debo hacer si me olvido de tomar una dosis?
- ¿Cómo debo controlar que no se me termine la medicación?

3. Al AÑADIR otro medicamento

- ¿He entendido la necesidad de tomar otro medicamento más?
- ¿He informado al profesional sanitario de todos los medicamentos con o sin receta que estoy tomando?
- ¿Este nuevo medicamento afecta o interfiere con el resto de mi tratamiento?
- ¿Qué debo hacer si surge alguna complicación?
- ¿Cómo organizo las tomas de este nuevo medicamento con las del resto?

4. Cuando REVISAN mi medicación

- ¿Mantengo una lista actualizada con todos los medicamentos y productos que tomo?
- ¿Hasta cuándo debo tomar cada medicamento?
- ¿Estoy tomando algún medicamento que ya no necesito?
- ¿He comunicado al profesional sanitario los efectos secundarios que he notado para que me ayude a manejarlos?
- ¿Cuándo debo volver a consulta para que revisen mi medicación?

5. Antes de FINALIZAR la toma de un medicamento

- ¿Cuándo debo dejar de tomar cada medicamento?
- ¿Puedo dejar de tomar alguno de mis medicamentos de repente?
- ¿Qué debo hacer si me quedo sin medicación, pero no he terminado mi tratamiento?
- Si tengo que suspender mi medicación por un efecto secundario, ¿dónde y a quién debo informar?
- ¿Qué debo hacer con los medicamentos que me hayan sobrado o que estén caducados?

RECUERDA:

Tomar la medicación de manera adecuada y segura es parte fundamental del cuidado de tu salud.

- Es importante que conozcas tus medicamentos y cómo tomarlos.
- Pregunta a los profesionales sanitarios todas las dudas sobre tu medicación.
- Comunícales cualquier problema que te surja, como dificultades para tomarlo, dudas sobre su efecto, etc.
- Organiza tu medicación de acuerdo a cómo deba tomarse y tus preferencias, para que te sea más fácil acordarte y hacerlo bien.
- Mantén los medicamentos en su envase original para evitar confusiones.
- Conserva el prospecto para poder consultarlo en cualquier momento.
- No tomes por tu cuenta medicamentos de otra persona.

Implicate en tu tratamiento, los profesionales de la salud te ayudarán a conseguirlo.

Esta herramienta ha sido diseñada por la Organización Mundial de la Salud, en el marco del tercer reto mundial para la seguridad del paciente: "Medicación sin daños".

Adaptado de 5 Momentos for Medication Safety. <https://www.who.int/initiatives/medication-without-harm>. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019. Licencia: CC BY NC SA 3.0 IGO.

CASO CLÍNICO

Intoxicación por vitamina D e hipercalcemia grave

Antía GÓMEZ FERNÁNDEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

La vitamina D (25-hidroxivitamina D) es una vitamina liposoluble que muy pocos alimentos contienen de forma natural, por lo que la síntesis dérmica a través de la exposición solar es la principal fuente natural, y en la actualidad hay cada vez más tendencia a su suplementación, incluso con complementos nutricionales no suscritos a prescripción médica.

En relación con esto, se está experimentando un aumento global de casos de hipervitaminosis D, que se caracteriza por niveles de vitamina D3 elevados en sangre, con sus consecuencias clínicas.

En BMJ Case Reports se presenta el caso de un paciente que requirió hospitalización como consecuencia de una ingesta excesiva de vitamina D en un suplemento alimenticio (1).

Se trata de un hombre de mediana edad, que acude al Hospital derivado por su Médico de Atención Primaria por sintomatología de vómitos recurrentes, dolor abdominal, calambres en las piernas, boca seca, diarrea e importante pérdida de peso en los últimos 3 meses. El inicio de la clínica apareció aproximadamente un mes después de comenzar a tomar un régimen vitamínico diario recomendado por un nutricionista privado. Había estado recibiendo

altas dosis de suplementos de venta libre al día, con más de 20 componentes, que contenían una dosis combinada de vitamina D de 15.000 UI, en comparación con la ingesta diaria recomendada de 400 UI. El paciente había retirado los suplementos tras desarrollar los síntomas previos, a pesar de lo cual la clínica no mejoraba.

A su llegada al hospital, se realizó una exploración física, en la que solo destacaba apariencia caquética y abdomen patológico. Se realizaron análisis de sangre, en los que destacaba una hipercalcemia de 3.9 mmol/L, un fracaso renal agudo y una hipervitaminosis D con niveles séricos

>400 nmol/L (valor de referencia >50 nmol/L, para niveles suficientes). No se encontraron alteraciones hormonales ni alteraciones radiológicas que explicaran la sintomatología, en el estudio de diagnóstico diferencial.

Tras las pruebas iniciales, el paciente permaneció ingresado durante 8 días para rehidratación con fluidoterapia, así como tratamiento con bifosfonatos (que se mantuvieron al alta). En las consultas de seguimiento, 2 meses después, la hipercalcemia se había corregido hasta 2.6 mmol/L, persistiendo niveles de vitamina D elevados en >400 nmol/L.

El consumo cada vez más frecuente de vitamina D a través de un abuso y mal uso de suplementos nutricionales considerados “inocuos”, conlleva el peligro de intoxicación por vitamina D, dando lugar a síntomas relacionados principalmente con una hipercalcemia consecuente. Dado que la vida media de esta vitamina es de 2 meses, aproximadamente, la toxicidad y la clínica relacionada puede durar varias semanas. Por tanto, es importante la difusión de casos como este, y recordamos la importancia de siempre consultar con un médico antes de tomar cualquiera de estas terapias alternativas.

REFERENCIAS

1. Alkundi A, Momoh R, Musa A, Nwafor N. Vitamin D intoxication and severe hypercalcaemia complicating nutritional supplements misuse. *BMJ Case Rep.* 2022 Jul 6;15(7):e250553. doi: 10.1136/bcr-2022-250553. PMID: 35793850.

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 Mejia, Dra. Ana Casajus Rey, Dra. Diana María Campodónico, Dra. Antia Gómez Fernández, Raúl Parra Garcés, Cristina Ramos del Moral, 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;
raulmiguel.parra@salud.madrid.org
crdelmoral@salud.madrid.org
francisco.abad@salud.madrid.org;
mdolores.ochoa@salud.madrid.org



**Hospital Universitario
de La Princesa**

