

## *Impacto de la pandemia*

## *COVID-19 en el*

## *aumento del consumo*

## *de medicamentos*

## *ansiolíticos e*

## *hipnóticos en España*

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**

- Mil monitores y coordinadores de ensayos clínicos

### **ARTÍCULO**

- Impacto de la pandemia COVID-19 en el aumento del consumo de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España

### **ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA**

- Las sulfonilureas se asocian a un mayor riesgo de arritmia ventricular o muerte súbita cardíaca en comparación con la metformina

### **ENSAYO CLÍNICO COMENTADO**

- Tratamiento combinado de amisulprida y olanzapina o monoterapia en exacerbación aguda de esquizofrenia

### **FARMACOVIGILANCIA**

- Información relevante sobre los medicamentos que contienen noradrenalina (norepinefrina)
- Uso intradérmico de la vacuna Imvanex frente a la viruela del mono

### **ERRORES DE MEDICACIÓN**

- Vincristina Pfizer 1 mg/ml solución inyectable EFG
- Vitamina D (calcifediol)
- Priorix® polvo
- Metotrexato semanal 2,5 mg comprimidos

### **USO SEGURO DE MEDICAMENTOS**

- Día Mundial de la Seguridad del Paciente de 2022

## 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

## MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS

Eva Bernardos González

## 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

## SECRETARIA 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

## Mil monitores y coordinadores de ensayos clínicos

El lunes 10 de octubre nos dimos cita 9 tutores, 2 directores, dos miembros del departamento de docencia y 36 alumnos de la edición 24 del Máster en Monitorización y Coordinación de Ensayos Clínicos (MYCEC-24), un título propio de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) creado y gestionado por la Fundación Teófilo Hernando (FTH). La cita fue al atardecer, en la Facultad de Medicina, un horario incómodo pero el único posible para compatibilizar las clases teóricas, tutorías, presentaciones de los alumnos y evaluaciones, con las prácticas a tiempo completo de los alumnos.

Pasé un rato agradable escuchando las breves presentaciones que cada uno de los 36 alumnos hizo sobre su biografía. Había graduados en farmacia y biología, pero también en enfermería y otras carreras biomédicas. Procedían muchos de universidades madrileñas, pero también de varias provincias españolas, latinoamericanas y otros países. También había algún alumno que ya era doctor o que estaba próximo a serlo. Como ya ha sido habitual en las 23 ediciones anteriores del MYCEC, en esta edición 24 había un acusado predominio femenino, quizás un reflejo de lo que acontece desde hace años en las carreras biomédicas.

Un aspecto harto curioso es el del perfil laboral de los 9 tutores del MYCEC-24, pues trabajan en los más variados entornos del ensayo clínico en el hospital, la industria farmacéutica o las llamadas CRO (del inglés, Contract Research Organizations). Me sorprende vivamente el gran interés que prestan los tutores por orientar a los alumnos en la preparación de sus presentaciones teóricas al resto de la clase y tutores, al finalizar cada trimestre del Máster. Creo que a estos jóvenes tan entusiasmados, con su alta vocación docente, hay que darles todas las oportunidades posibles para que puedan dar salida a esa actividad más gratificante del ser humano, el deseo de enseñar lo que se sabe. En las largas sesiones de presentaciones audiovisuales de cada grupo de 4 alumnos, existe una sana competitividad por hacerlo lo mejor posible; es probable que ello sea reflejo de los propios tutores, que también trabajan intensamente, a lo largo del curso académico, para que sus alumnos tutelados adquieran habilidades docentes que les serán muy útiles en su futuro desarrollo profesional.

Incluyendo a los tutores que imparten también algunas clases teóricas, el MYCEC ha contado y cuenta con la participación de un centenar de profesores, la mayoría de empresas farmacéuticas y CRO, pero también de hospitales y universidades. Son estos profesores los que ponen al alumno en el contexto real de la I+D+i del medicamento con énfasis, en el caso del MYCEC, en los ensayos clínicos. Además, puedo afirmar que en la selección de este profesorado ha primado la excelencia en sus respectivos campos docentes, ya que tenemos en cuenta las valoraciones que los alumnos hacen de cada clase y del máster en su conjunto, a final de curso.

Pero el eje que garantiza el éxito del MYCEC ha sido y es el sólido y amplio programa de prácticas que ha ido consolidándose a lo largo de los años. Dicho programa incluye decenas de instituciones colaboradoras tipo empresas farmacéuticas, CRO, unidades de investigación clínica hospitalarias, entre otros. Este programa constituye la puerta de entrada a la inserción laboral de prácticamente el 100% de los alumnos. Más de mil alumnos formados en las 23 ediciones anteriores del máster ya trabajan en los diversos entornos del medicamento, algunos con altas responsabilidades.

Ello constituye una compensación a los esfuerzos de los que creamos el Máster (Francisco Abad y yo), de sus 100 profesores y tutores que trabajan en los distintos entornos de la I+D+i del medicamento, del competente departamento de docencia de la Fundación Teófilo Hernando dirigido por Cristina Lamata y, muy particularmente, de Arturo García de Diego, director de esa Fundación, que ha sabido gestionar, coordinar e impulsar la colaboración en los programas de prácticas de numerosas instituciones relacionadas con el medicamento y los ensayos clínicos.

Pero no nos damos ya por satisfechos con los mil alumnos formados. Naturalmente que no. Queremos ir más lejos y formar a otros 1000 jóvenes graduados en áreas biomédicas. Para ello hay que saber dónde queremos ir y cuál es el camino. Antonio Machado lo expresaba así: <<Discutiendo están dos mozos / si a la fiesta del lugar

*/ irán por la carretera / o campo atravesada irán. / Discutiendo y disputando / empiezan a pelear. / Ya con las trancas de pino / furiosos golpes se dan; / ya se tiran de las barbas, / ya se las quieren pelar. / Ha pasado un carretero, / que*

*va cantando un cantar: / "Romero, para ir a Roma, / lo que importa es caminar; / a Roma por todas partes, / por todas partes se va.>>*

Pues eso, lo que importa es caminar otros 25 años con este Máster y otras

iniciativas de formación que constantemente genera la Fundación Teófilo Hernando.

Antonio G. GARCÍA  
Médico y farmacólogo clínico

## ARTÍCULO

# Impacto de la pandemia COVID-19 en el aumento del consumo de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España

Beatriz FERNÁNDEZ DURÁN, Itziar LEAL LETURIA

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

### Introducción

Las benzodiazepinas son medicamentos utilizados desde la década de los 60 como agentes sedantes para el tratamiento de la ansiedad. Existen casi 50 tipos comercializados que tienen utilidad clínica en el tratamiento de distintas patologías, usándose con diversas finalidades: como ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, relajantes musculares, en estados de privación de alcohol y drogas, insomnio, así como para la agitación (1).

Aunque las benzodiazepinas son fármacos necesarios en diversos trastornos, es importante tener en cuenta el potencial de dependencia y de abuso que pueden llegar a presentar. Todas pueden provocar dependencia tanto psicológica como física, incluso usándose a dosis bajas, también pueden llegar a desarrollar síndrome de abstinencia tras la supresión brusca del fármaco, siendo más intenso cuanto mayores hayan sido las dosis utilizadas y más prolongado haya sido el tiempo de tratamiento (2).

También pueden presentar efectos secundarios tales como tolerancia cruzada (con alcohol), reacciones de hipersensibilidad, somnolencia, sedación, disartria, amnesia anterógrada, trastornos de la coordinación y del ritmo cardíaco, temblor, visión borrosa, riesgo de caídas, pesadillas y fallos cognitivos (incluso a dosis bajas), y en mayor medida en población anciana. En los casos de sobredosis produce sedación profunda, depresión neurológica, ataxia, llegando en ocasiones a producir alucinaciones e incluso el coma (3).

La alta disponibilidad de estos fármacos conlleva un aumento concomitante del número de pacientes con

dependencia y abstinencia, así como de consultas en servicios de urgencias por sobredosis de estas sustancias (2).

En un análisis transversal realizado en 2019 mediante una encuesta a la población adulta de EE.UU, la prevalencia anual del consumo de benzodiazepinas fue del 12,6% y superó hasta el 15% entre la población femenina (4). Más del 2% de los encuestados respaldaron un uso inadecuado. Las tasas mundiales de uso inadecuado parecen ser similares a las reportadas en los EE.UU (5). No obstante, España encabeza la lista de los países europeos con mayor consumo de benzodiazepinas. En 2020, la Junta Internacional de fiscalización de Estupefacientes (JIFE) recibió datos de 85 países que comunicaron cifras de consumo de al menos una benzodiazepina (expresadas en S-DDD (dosis diaria definida con fines estadísticos) por cada 1.000 habitantes por día), situándose España en cabeza de la lista (5).

Se han identificado algunos determinantes sociales que se relacionan con el abuso de benzodiazepinas, entre las que podemos destacar:

- Edad: en los últimos años se ha observado que el abuso de estas sustancias está siendo más frecuente entre adultos jóvenes, principalmente entre un rango de edad de 18-25 años.
- Género: siendo la prevalencia de consumo más frecuente entre mujeres jóvenes (siendo el abuso de otro tipo de sustancias más frecuentes en hombres), sin embargo, los estudios realizados en EEUU no han mostrado diferencias significativas entre ambos sexos.
- Raza: No se han observado diferencias significativas, sin embargo,

en los últimos años hay una tendencia de aumento de consumo en aquellas etnias que pertenecen a una minoría dentro de su país.

- Otros como padecer un diagnóstico psiquiátrico, pertenecer a minorías sexuales, clase social baja o abuso concomitante de otras sustancias también se han visto relacionadas (6).

### Consumo de benzodiazepinas en la pandemia

En los últimos años se está constatando un incremento en las prescripciones y el consumo de benzodiazepinas; es especialmente reseñable el aumento de consumo registrado en el año 2021, año posterior a la pandemia de SARS-CoV2 (7).

La pandemia, el confinamiento y el distanciamiento social han ocasionado un gran impacto en la población general, registrándose un aumento en las tasas de ansiedad, depresión, insomnio y trastorno de estrés postraumático hasta tres veces más con respecto a los años previos, especialmente en los pacientes con problemas de salud mental y en el personal sanitario. Como consecuencia, esto ha supuesto un importante incremento en el consumo de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en este último año, que está llegando a suponer un problema de salud pública (7).

En España según el Ministerio de Sanidad y Consumo, el consumo global de estos medicamentos (ansiolíticos e hipnóticos) ha aumentado desde 2010 de 82,50 dosis por 1000 habitante/día (DHD) a 93,04 en 2021 (ver figura 1). Este aumento ha sido principalmente a expensas de lorazepam (40.01% DHD) seguido del alprazolam y diazepam

(aumento de un 6,27% desde 2010) (ver figura 2 y tabla 1) (8).

Además de los efectos secundarios mencionados anteriormente, un problema añadido durante la pandemia, fue la interacción entre las benzodiacepinas y los fármacos utilizados para tratar a los pacientes con COVID-19. Aunque en el momento actual la evidencia es limitada, sí que se han constatado

tales interacciones en el caso de los antirretrovirales. Algunos ejemplos los encontramos al utilizar midazolam, alprazolam o triazolam junto con ritonavir o atazanavir (al metabolizarse estos por el citocromo CYP3A4, aumentaría la concentración de las benzodiacepinas en plasma, potenciando así sus efectos secundarios como depresión respiratoria, confusión y sedación prolongada). Cuando están indicadas las

benzodiacepinas, sería recomendable utilizar otras como temazepam, oxazepam o lorazepam, al no tener estas metabolismo hepático (9), siendo necesario realizar más investigaciones para evaluar la seguridad de la terapia combinada. Se debe tener en cuenta estas interacciones y tener precaución cuando se prescriben juntas para evitar reacciones graves o fatales.

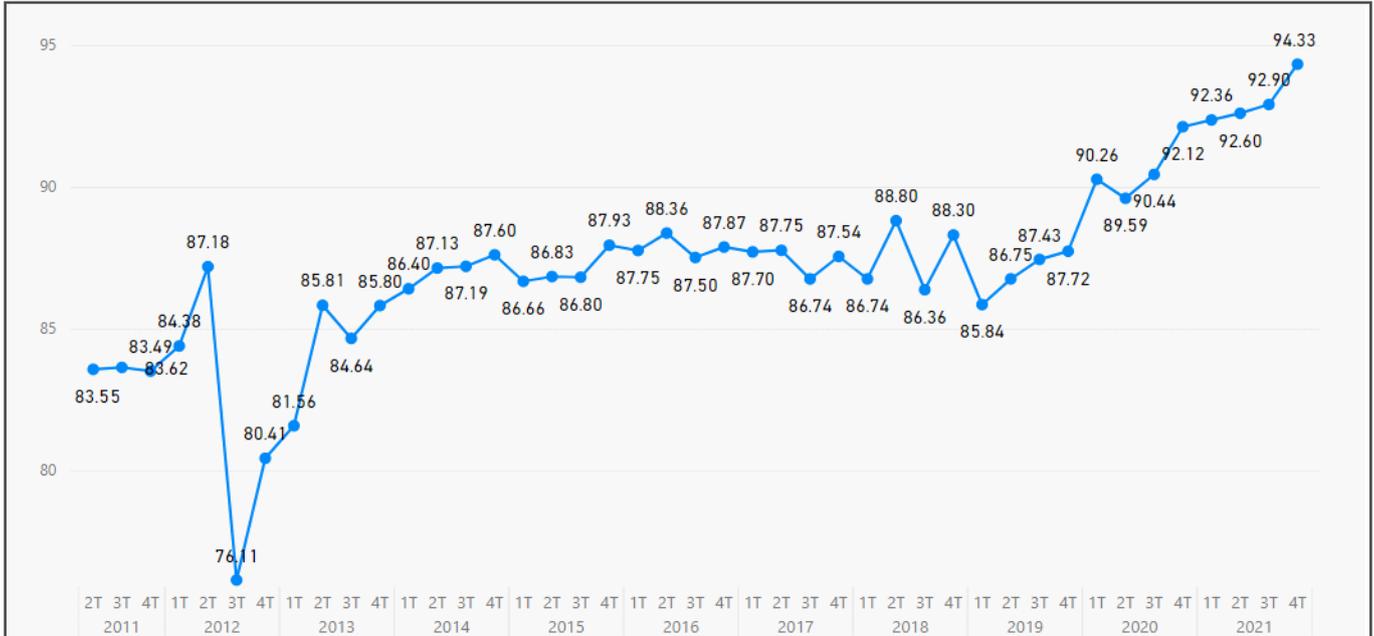


Figura 1. DHD global por unidad de tiempo (Años/ Trimestres), extraída de los informes publicados sobre consumo global de ansiolíticos e hipnóticos de la AEMPS (8). En 2021 se observa una DHD de 94.33 (de cada 1000 habitantes, 94.33 habitantes consumieron una dosis media diaria del medicamento en ese año). Con respecto a 2011 supone un aumento de 10.78 DHD.

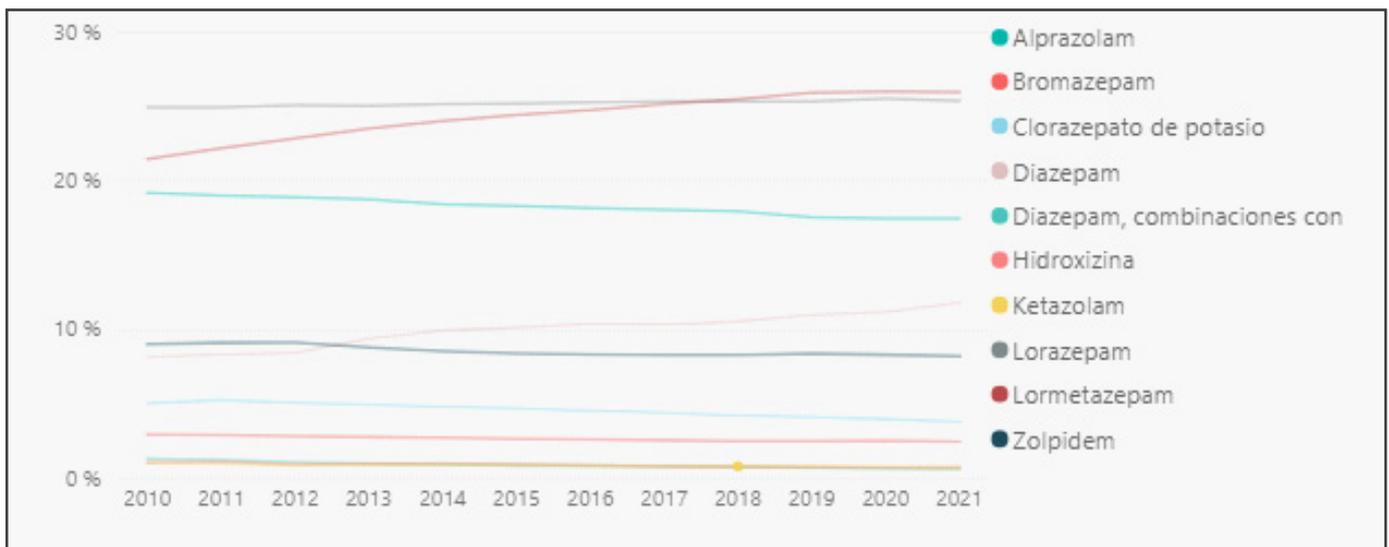


Figura 2. Ranking evolutivo en los últimos 10 años sobre los Top 10 principios activos más consumidos entre todos los ansiolíticos e hipnóticos, extraída de los informes publicados sobre consumo global de ansiolíticos e hipnóticos de la AEMPS (8). Podemos concluir que, aunque ha aumentado el consumo global de estos fármacos, se ha mantenido una tendencia al consumo de los mismos principios activos, siendo el lorazepam el más consumido (%DHD), superado por el lormetazepam en los últimos años. El consumo de otros como el diazepam, se ha mantenido estable.

**Conclusión**

El aumento en las prescripciones de estos fármacos en la población en los últimos años ha tenido como resultado un aumento de los efectos secundarios y de las consultas en urgencias por intoxicaciones y sobredosis (2).

Estos alarmantes resultados ponen de manifiesto la necesidad de establecer otro tipo de intervenciones para lograr un mejor abordaje de los problemas de ansiedad y salud mental que eviten el abuso de estas sustancias y los problemas derivados de él. Para ello resulta crucial transicionar hacia

un modelo que impida la obstaculización de los servicios de atención primaria y optimice el gasto sanitario en beneficio del bienestar y la salud del paciente, incluyendo el apoyo por parte de dispositivos y personal de salud mental que atiende a la población

**Tabla 1. Ranking expresado en %DHD medio de los últimos 10 años sobre los Top 10 principios activos más consumidos entre todos los ansiolíticos e hipnóticos, extraída de los informes publicados sobre consumo global de ansiolíticos e hipnóticos de la AEMPS (8). Se observa el porcentaje de uso de cada fármaco sobre el total, destacando, como hemos mencionado anteriormente, el lorazepam, lormetazepam y alprazolam como los más consumido en los últimos 10 años.**

ATC	%sDHD
Lorazepam	25.17 %
Lormetazepam	24.32 %
Alprazolam	18.22 %
Diazepam	9.99 %
Zolpidem	8.54 %
Clorazepato de potasio	4.55 %
Bromazepam	2.66 %
Diazepam, combinaciones con	0.90 %
Hidroxizina	0.88 %
Ketazolam	0.85 %
Flurazepam	0.84 %
Loprazolam	0.65 %
Zopiclona	0.60 %
Clobazam	0.43 %
Halazepam	0.31 %
Midazolam	0.25 %
Clometiazol	0.24 %
Clotiazepam	0.23 %
Flunitrazepam	0.22 %
Clorazepato dipotásico, comb...	0.15 %
Brotizolam	0.14 %
<b>Total</b>	<b>100.00 %</b>

**REFERENCIAS**

1. Greller H, Gupta A. Benzodiazepine poisoning and withdrawal. Uptodate. <https://www.uptodate.com> Actualizado Oct. 2020. Consultado Jun.2022.
2. López Vantour A, Aroche Arzuaga A, Bestard Romero J, Ocaña Fontela N. Uso y abuso de las benzodiazepinas. *Medisan* 2010; 14(4).
3. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub*. 2010 Mar;22(1):90-3. PMID: 20305598.
4. Maust DT, Lin LA, Blow FC. Benzodiazepine Use and Misuse Among Adults in the United States. *Psychiatr Serv*. 2019 Feb 1;70(2):97-106.
5. Naciones Unidas. (2021, marzo). Informe de la Junta Internacional de fiscalización de Estupefacientes correspondiente a 2020. [https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2020/Annual\\_Report/E\\_INCB\\_2020](https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2020/Annual_Report/E_INCB_2020)
6. Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Jul 1;200:95-114.
7. Sarangi A, McMahon T, Gude J. Benzodiazepine Misuse: An Epidemic Within a Pandemic. *Cureus*. 2021 Jun 21;13(6):e15816.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-Medicamentos de uso humano-Utilización de hipnóticos y sedantes en España durante el período 2011-2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes-publicados/informes-ansioliticos-hipnoticos-espana-2010-2021.htm>
9. Shah, K., Kamrai, D., Srinivas, S., Veluri, N., Chaudhari, G., Trivedi, C., & Mansuri, Z. (2021). Benzodiazepine interaction with COVID-19 drugs. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 23(6), 37719.



*"La incorporación de la farmacogenética a la práctica médica habitual permitirá la optimización del uso de medicamentos, la disminución de reacciones adversas y el aumento de la eficacia, ahorrando sufrimientos al paciente y su entorno familiar, y costes directos e indirectos a los sistemas públicos de salud, contribuyendo así a su sostenibilidad".*

## ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA

### *Las sulfonilureas se asocian a un mayor riesgo de arritmia ventricular o muerte súbita cardíaca en comparación con la metformina*

Ana CASAJÚS REY

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital de La Princesa

La diabetes de tipo 2 es una enfermedad de alta prevalencia mundial que afecta a 1 de cada 11 adultos. Cada año causa más de un millón de muertes convirtiéndose en la novena causa de mortalidad más frecuente y siendo las complicaciones cardiovasculares de esta (arritmias ventriculares (AV) y muerte súbita cardíaca (MSC)) las principales causas. El elevado riesgo de estas complicaciones macrovasculares puede atribuirse a un mal control glucémico y a otros factores de riesgo como la dislipidemia y la nefropatía.

La metformina y la sulfonilurea se prescribían con frecuencia por su eficaz control glucémico y su bajo coste, aunque sus riesgos cardiovasculares siguen siendo objeto de debate. El efecto de los medicamentos antidiabéticos sobre la fibrilación auricular está bien documentado, pero no hay muchos estudios que investiguen el efecto de dichos medicamentos sobre el riesgo de AV/MSC, y mucho menos la comparación entre el uso de metformina y sulfonilurea. Es necesario realizar esta investigación, ya que la muerte súbita cardíaca, la manifestación más devastadora de la AV, es la principal

causa de muerte entre los pacientes con diabetes tipo 2 con complicaciones cardiovasculares. Por lo tanto, este estudio de cohortes (1) tuvo como objetivo comparar el riesgo de desarrollar AV/MSC entre los usuarios de metformina y sulfonilurea en pacientes con diabetes de tipo 2.

Se trata de un estudio retrospectivo donde se incluyeron pacientes  $\geq 40$  años a los que se diagnosticó de diabetes tipo 2 y se les prescribieron antidiabéticos en Hong Kong entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2009, y se les hizo un seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2019. Se excluyeron los pacientes a los que se les prescribió tanto metformina como sulfonilurea o que tenían un infarto de miocardio previo. La variable principal del estudio fue la incidencia de arritmia ventricular o muerte súbita cardíaca. Los usuarios de metformina y los usuarios de sulfonilurea fueron emparejados en una proporción de 1:1 por medio de un emparejamiento de puntuación de propensión. La cohorte emparejada estaba formada por 16.596 usuarios de metformina (47,70% hombres; edad  $68 \pm 11$  años; seguimiento

medio  $4,92 \pm 2,55$  años) y 16.596 usuarios de sulfonilurea (49,80% hombres; edad  $70 \pm 11$  años; seguimiento medio  $4,93 \pm 2,55$  años). La sulfonilurea se asoció a un mayor riesgo de arritmia ventricular o muerte súbita cardíaca que la metformina: hazard ratio (HR) 1,90 [IC 95%, 1,73-2,08]. Dicha diferencia se observó de forma consistente en los análisis de subgrupos que estratificaban por el uso de insulina o por enfermedad coronaria conocida.

En un meta-análisis reciente que incluía 17 estudios observacionales (1.607.612 pacientes) se llegó a unos resultados similares (2). Las sulfonilureas se asociaron con un mayor riesgo de arritmia frente a los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (HR: 1,52, IC 95%: 1,27-1,80) y de arritmias ventriculares frente a la metformina (HR: 1,52; IC 95%: 1,10-2,13).

Con los resultados de estos estudios, podemos concluir que el uso de sulfonilureas se asocia a un mayor riesgo de sufrir AV o MSC que la metformina en los pacientes diabéticos de tipo 2.

#### REFERENCIAS

1- Lee TTL, Hui JMH, Lee YHA, Satti DI, Shum YKL, Kiu PTH, Wai AKC, Liu T, Wong WT, Chan JSK, Cheung BMY, Wong ICK, Cheng SH, Tse G. Sulfonilurea is associated with higher risks of ventricular arrhythmia or sudden cardiac death compared with metformin: a population-based cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2022 Sep 20;11(18):e026289. doi: 10.1161/JAHA.122.026289. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36102222. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.122.026289>

2- Islam N, Ayele HT, Yu OHY, Douros A, Filion KB. Sulfonilureas and the Risk of Ventricular Arrhythmias Among People with Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Observational Studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jun;111(6):1248-1257. doi: 10.1002/cpt.2570. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35238022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35238022/>



*"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."*

# ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

## *Tratamiento combinado de amisulprida y olanzapina o monoterapia en exacerbación aguda de esquizofrenia*

Guilherme CUOGHI BELLATO

Faculdade de Medicina de Jundiaí - FMJ Brasil

Schmidt-Kraepelin C, Feyerabend S, Engelke C, et al, COMBINE Study Group. Amisulpride and olanzapine combination treatment versus each monotherapy in acutely ill patients with schizophrenia in Germany (COMBINE): a double blind randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2022 Apr;9(4):291-306.

### Introducción

La esquizofrenia afecta a 24 millones de personas en todo el mundo, y los síntomas empiezan al final de la adolescencia y se manifiestan antes en los hombres que en las mujeres (1). En estudios realizados en España, se estima una prevalencia de 3,0 por 1.000 habitantes/año en varones y 2.86 en mujeres (2).

El manejo clínico generalmente consiste en el uso de antipsicóticos, pero la terapia inicial con un solo fármaco puede no ser suficiente para controlar los síntomas hasta en la mitad de la población (3). En este escenario se suele asociar clozapina. Mientras que algunos ensayos clínicos aleatorizados se limitaron al uso de clozapina asociada con otro antipsicótico, otros metanálisis mostraron que la amisulprida y la olanzapina tienen mejores resultados cuando se usan solas en comparación con otros antipsicóticos (4,5,6).

Recientemente, algunos estudios han demostrado que la asociación entre amisulprida y olanzapina es más efectiva en casos de exacerbación aguda (7).

### Objetivo:

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la asociación entre dos antipsicóticos que tienen diferente farmacocinética mediante la reducción de síntomas según la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale) en pacientes con más de un episodio de exacerbación aguda.

### Métodos

#### Diseño del estudio:

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego y mul-

ticéntrico, por análisis de intención de tratar modificado (todos los sujetos aleatorizados que hubiesen recibido al menos una dosis de tratamiento). Los participantes fueron aleatorizados en 3 grupos, para recibir 16 semanas de tratamiento con amisulprida más placebo, olanzapina más placebo y amisulprida más olanzapina con una distribución 1:1:1; fueron reclutados de 16 unidades de hospitalización psiquiátrica en toda Alemania.

Los principales criterios de inclusión eran adultos de entre 18 y 65 años con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que no fuese el primer episodio y con una puntuación total en la PANSS (de al menos 70 y al menos dos ítems en la subescala de síntomas positivos con clasificación moderada (4 puntos), que fueron ingresados en uno de los centros del estudio). Los criterios de exclusión eran estar embarazada, no entender órdenes en alemán, no tener consentimiento y tener condiciones de salud con potencial deterioro.

Para obtener datos significativos (90% de potencia, tamaño del efecto 0,5,  $p=0,025$ ) se estimó que 101 pacientes en cada uno de los tres grupos era suficiente. Después de la inclusión de los voluntarios, los medicamentos del estudio se introdujeron gradualmente y se redujeron gradualmente los que usaban previamente, sin un período de lavado. Amisulprida (200 - 800 mg por día) y olanzapina (5 - 20 mg por día) se administraron de acuerdo con cuatro niveles de dosis preestablecidas a criterio del prescriptor y por las guías de tratamiento nacionales. Se evaluaron analíticas de sangre generales, análisis de orina y concentraciones de los fármacos en plasma a las 2, 8 y 16 semanas.

El control clínico se realizó mediante mediciones cada 2 semanas de

presión arterial, perímetro de cintura, peso corporal, índice de masa corporal (IMC), escala Simpson Angus (evalúa efectos secundarios extrapiramidales), registro de dosis, escala de síntomas emergentes del tratamiento, bienestar subjetivo bajo escala neuroléptica (SWN-K), electrocardiograma y aplicación de escala PANSS. Además, los análisis de efectos adversos se registraron mediante comunicados espontáneos de los pacientes.

El estudio fue financiado por el Ministerio de Salud de Alemania que no participó en el diseño del estudio, análisis de datos, interpretación o redacción de los informes.

#### Variables:

La variable principal del estudio fue la reducción en la escala PANSS evaluada en la semana 8 del estudio. Esta escala permite la valoración de 30 ítems correspondientes a síntomas positivos, negativos, generales y afectivos. La suma final de la escala corresponde a la gravedad de la enfermedad. Una puntuación de 57-61 se consideraría leve; 73-78 moderado; 93-96 marcadamente enfermo y 115-118 gravemente enfermo. Para la clasificación de mejora, el puntaje debe reducirse en un 19-28% para una mejoría mínima; 40-53% para mejoría moderada y 71-81% para muy mejorado.

El punto final secundario fue la puntuación en la escala PANSS en la semana 16; subpuntuajes de PANSS (positivo, negativo, general) y los cinco factores de Marder y van der Gaag en la semana 8 y la semana 16; escala de gravedad de impresión clínica global (CGI-S) y escala de mejora de CGI (CGI-I); el curso temporal del cambio total y la subpuntuación de los síntomas de la PANSS (respuesta al tratamiento), definidos como cambios en

las puntuaciones totales de la PANSS en comparación con las evaluaciones en cualquier visita (intervalos de 2 semanas) hasta la semana 16 definida por el punto de corte de los criterios de valoración (0%; >0–24%; 25–49%; 50–74%; 75–100%); y seguridad y tolerabilidad (incluida la medida de efectos secundarios SWN-K).

#### Análisis estadístico:

La hipótesis alternativa era mayor reducción del puntaje total de PANSS a las 8 semanas de tratamiento con amisulprida y olanzapina en comparación de monoterapia de ambos.

Para la evaluación de la variable principal, el análisis se realizó con dos pruebas *t* ajustadas por el procedimiento de Bonferroni-Holm. También se utilizó un análisis de sensibilidad bayesiano para comparar medias entre tratamientos.

Para el análisis de las variables secundarias, se realizaron ANOVA pre especificados y comparaciones post-hoc. Se realizó un análisis de regresión logística post-hoc para identificar predictores de respuesta al tratamiento asociado (reducción de más del 50% en la puntuación PANSS en la semana 8) en comparación con la monoterapia.

Se utilizó el software R (versión 3.4.0), JAGS (versión 4.3.0) y IBM-SPSS (versión 25) para los análisis estadísticos. Tuvo dos comités de expertos externos y uno de estadísticas de Alemania para la supervisión.

## Resultados

### Participantes:

Entre 2012 y 2018 evaluaron a 13.692 participantes potenciales de Alemania. Tras aplicar los criterios de exclusión se obtuvieron 321 voluntarios. 110 pacientes recibieron la combinación de amisulprida más olanzapina, 109 recibieron amisulprida más placebo y 102 recibieron olanzapina más placebo. 98% estaban ingresados en el hospital, siendo que 100% de los que recibieron la asociación estaban ingresados. 12% ya había utilizado amisulprida en su tratamiento anterior y 40% olanzapina. 229 (71%) eran hombres, 92 (29%) eran mujeres; la edad media fue de 40,2 años (DE 11,7); y 296 (92%) eran blancos y 25 (8%) fueron clasificados como de otra etnia.

La mediana de edad de inicio del tratamiento psiquiátrico fue de 28,2 (10,5). El 51% tenía antecedentes de uso de sustancias adictivas y el 25%

dependencia química. El 84% tenía diagnóstico de esquizofrenia y el 15% diagnóstico de trastorno esquizoafectivo. Un total de 202 participantes completaron el análisis primario a las 8 semanas, 69 amisulprida más olanzapina, 68 amisulprida más placebo, 65 olanzapina más placebo.

En la semana 16, 46 completaron el estudio en el grupo de combinación, 43 en el grupo de amisulprida más placebo y 43 en el grupo de olanzapina más placebo. Las tasas de finalización y abandono fueron similares ( $p = 0,94$ ;  $p = 0,92$ ; respectivamente). Los motivos de los abandonos se pueden ver en la tabla 1 y son similares en los 3 grupos.

### Eficacia:

Como se puede ver en la Tabla 2, la asociación de amisulprida y olanzapina mostró una mayor disminución en el cuestionario PANSS, estadísticamente significativo en la semana 8, pero no en la semana 16.

La gravedad general de la enfermedad (CGI-S) mostró una disminución mayor con amisulprida más olanzapina que con amisulprida más placebo ( $-1.4$  [DE 1.0] vs  $-1.0$  [1.1]; Post test Tukey hockey,  $p = 0,046$  [IC del 95% para la diferencia de grupo  $-0,78$  a  $-0,07$ ]), y los síntomas negativos de la PANSS se redujeron significativamente más con amisulprida y olanzapina que con olanzapina y placebo ( $-6,4$  [5,6] frente a  $-4,2$  [4,0]; post-hoc de Tukey prueba,  $p = 0,043$  [IC del 95% para la diferencia de grupo  $-3,81$  a  $-0,49$ ]).

El análisis de concentración de fármaco mostró niveles similares en las dos primeras semanas entre los grupos de control y de prueba. En la semana 8, cuando se comparó los niveles de dosis los de grupo de combinación fueron menor (nivel de dosis 2,9 [SD 0,9]) en comparación con el grupo de amisulprida más placebo (nivel de dosis 3,3 [0,9];  $p = 0,04$ ; prueba post-hoc de Tukey) y olanzapina más placebo ( $3,4 \pm 0,8$ ;  $p=0,020$ ; prueba post-hoc de Tukey). En la semana 16 los niveles no fueron significativamente diferentes.

### Seguridad:

En cuanto a la seguridad, hubo acontecimientos adversos graves en el 18% (20) de amisulprida más olanzapina, el 21,1% (23) de amisulprida más placebo, el 14,7% (15) de olanzapina más placebo. Fueron clasificados como posibles ninguno para amisulprida más olanzapina, 3% (3) para amisulprida más placebo y 2% (2) para olanzapi-

na más placebo. Fueron clasificados como probables 1% (1) para amisulprida más placebo. Dos pusieron en riesgo la vida de los sujetos y se notificaron 2 muertes, ninguna de las cuales estuvieron relacionadas con los medicamentos que se estaban probando.

Se produjeron acontecimientos adversos en el 92% de los pacientes tratados con amisulprida más olanzapina, en el 87% de amisulprida más placebo y en el 84% de olanzapina más placebo. Los principales acontecimientos adversos se pueden ver en la Tabla 3. Los porcentajes refieren al número total de acontecimientos, o sea, un voluntario podría tener más de un efecto adverso.

Los acontecimientos no relacionados a las medicaciones fueron de 61% en amisulprida y olanzapina, 64% en amisulprida y placebo, 63% en olanzapina y placebo.

Los efectos adversos mostraron un aumento de la circunferencia de la cintura en la combinación y olanzapina más placebo en comparación con amisulprida más placebo (4,4 cm [DE 6,1]; 4,0 cm [6,1];  $-0,5$  cm [5,8]; respectivamente; ambos  $p = 0,001$ ). Se demostró que el IMC aumenta en la asociación.

La evaluación de la disfunción sexual por la escala DISF-SR mostró en el grupo amisulprida más olanzapina  $-14,5$  (27,6), amisulprida más placebo  $-2,4$  (23,1) y olanzapina más placebo  $-8,0$  (23,6) lo que demuestra un aumento considerable de la disfunción sexual con los medicamentos, especialmente en asociación.

## Discusión:

El estudio presenta una N adecuada para la propuesta, a pesar de un gran número de abandonos. El número de abandonos fue similar entre los grupos y se pudo descartar un sesgo. La elección de la variable PANSS se muestra adecuada para evaluar la presencia o no de mejoría clínica en relación con la asociación ensayada. A partir de la semana 2, la escala PANSS mostró resultados favorables para el uso de la asociación en comparación con los grupos control (3). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la semana 16. Lo que puede parecer que la asociación de los dos medicamentos es una posibilidad de primera línea para el cuidado inicial en casos de exacerbación aguda de los síntomas, aunque tenga que cambiar los medicamentos después de 8 semanas (5,7).

Debido a la gravedad de la esquizofrenia en los grupos seleccionados, una posible asociación de dos antipsicóticos con eficacia probada, aunque no muy alta, puede ser importante para pacientes refractarios a la monoterapia (1,6).

Los resultados de la variable principal elegida (PANSS) se encuentran en el rango inferior de relevancia clínica (4,4 y 5,5 puntos en la puntuación total de la PANSS, de Cohen entre 0,3 y 0,4) y son menores a las diferencias estimadas para el cálculo del tamaño muestral (0.5). Los resultados de las mediciones secundarias no alcanzaron significación estadística, especialmente en la semana 16.

La ganancia de peso, el aumento del IMC y la disfunción sexual son efectos que deben considerarse relevantes principalmente en la asociación (3,4). Al tratarse de una población relativamente joven y masculina en el estudio, estos cambios pueden implicar una disminución de la adherencia terapéutica y un aumento de los síntomas negativos.

El 35% de los pacientes fueron tratados con el fármaco que habían recibido inmediatamente antes del estudio, pero el análisis post-hoc no reveló ningún cambio con respecto al estudio.

**Conclusión**

El ensayo mostró que en pacientes que están en un episodio agudo de exacerbación de esquizofrenia, la asociación de amisulprida y olanzapina puede tener una ventaja principalmente en las 8 primeras semanas. Además, ya se ve una reducción en el puntaje PANSS en la semana 2 de tratamiento. Pero después de este tiempo, parece que los acontecimientos adversos aumentan y la eficacia disminuye en la asociación, lo que puede no parecer una buena opción mantener por más tiempo la asociación. Así que después de 8 semanas puede ser mejor que se vuelva a utilizar un antipsicótico en monoterapia. Nuevos ensayos clínicos con mayor población pueden confirmar o rechazar los datos.

**Tabla 1: Motivo de abandono de ensayo.**

Motivo de Abandono/Grupo	Amisulprida más olanzapina (n=110)	Amisulprida más placebo (n=109)	Olanzapina más placebo (n=102)
Retirada del consentimiento informado	20.3%	15.1%	23.7%
Acontecimiento adverso	12.5%	19.6%	18.6%
No cumplimiento del protocolo	26.5%	18.1%	18.6%
Falta de eficacia	14.0%	22.7%	11.8%
Pérdida de seguimiento	15.6%	15.1%	15.2%
No especificado	2.6%	3.0%	6.7%
Otros motivos	6.2%	6.9%	5.0%

**Tabla 2: Comparación entre la evaluación inicial en la semana 8 de tratamiento utilizando la escala PANSS.**

PANSS/Grupos	Amisulprida y Olanzapina (n=110)	Amisulprida y placebo (n=109)	Olanzapina y placebo (n=102)	p
Total	-29.6 (14.5)	-25.2 (14.5)	-24.1 (13.4)	*
Positivo	-9.7 (5.3)	-9.1 (5.9)	-8.0 (5.0)	0.18
Negativo	-6.4 (5.6)	-4.5 (5.7)	-4.2 (4.0)	0.031
General	-13.1 (8.7)	-11.6 (7.4)	-11.9 (7.4)	0.52

\* En la variable principal se tiene la p value para los dos tratamientos. Para el grupo de olanzapina y placebo, p=0.049. Para el grupo de amisulpride y placebo p=0.095. Para las variables secundarias, la p value es la media.

Tabla 3: Principales eventos adversos en la semana 16.

Acontecimiento adverso/Grupo	Amisulprida y Olanzapina	Amisulprida y placebo	Olanzapina y placebo	p
Fatiga	34%	27%	36%	0.30
Temblor	26%	17%	23%	0.21
Aumento de peso	36%	19%	33%	0.01
Alteración en hematocrito	31%	27%	25%	0.057
Alteración en lípidos	39%	27%	32%	0.14

## REFERENCIAS

1 - Esquizofrenia. Organización Mundial de la Salud. Publicado 21 enero 2022. Visto en 04 agosto 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>

2- Ayuso-Mateos JL, Gutiérrez-Recacha P, Haro JM, Chisholm D. Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model. *Schizophr Res* 2006 Sep;86(1-3):194-201.

3- Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia (Draft). European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. 17 February 2011. Publication No. EMA/CHMP/40072/2010. 2012; Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/10/WC500133437.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf).

4- Tiihonen J, Rutz EM, Majak M, Mehtala J, Hoti F, y col. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74: 686-693.

5- Huhn M, Nikolakapoulou A, Thoma JS, Krause M, Samara M, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019; 394: 939-951

6- Jiménez-Comejo M, Munizaga G, Aceituno D. Does adding a second antipsychotic to clozapine improve clinical response in resistant schizophrenia? *Medwave*. 2016 Dec 2;16(Suppl5):e6614. Spanish, English. doi: 10.5867/medwave.2016.6614. PMID: 27922589.

7- Schmidt-Kraepelin C, Feyerabend S, Engelke C, et al, COMBINE Study Group. Amisulpride and olanzapine combination treatment versus each monotherapy in acutely ill patients with schizophrenia in Germany (COMBINE): a double blind randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2022 Apr;9(4):291-306.

## FARMACOVIGILANCIA

### *Información relevante sobre los medicamentos que contienen noradrenalina (norepinefrina)*

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 9 de agosto de 2022

Referencia: MUH, 10/2022

- Los nombres de las noradrenalinas B. Braun, Normon y Norages han cambiado para adaptarse a la normativa europea
- El cambio afecta únicamente a la expresión de la dosis en el nombre, que pasa de expresarse en forma de sal a expresarse en forma de noradrenalina base
- La composición de estos medicamentos no ha variado, siendo el contenido por vial el mismo que antes del cambio de nombre
- La AEMPS recomienda tener este hecho en cuenta para evitar errores de medicación
- Hasta agotar stock pueden coexistir los viales con el nombre antiguo y los viales con el nuevo nombre

Actualmente existen diferentes medicamentos autorizados con noradrenalina como principio activo. Los que llevan más tiempo autorizados, expresaban la dosis en forma de sal noradrenalina bitartrato, sin embargo los medicamentos que se ha autorizado más recientemente, expresan la dosis en forma de base (tal y como se recomienda en las directrices actuales europeas). Por ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha considerado necesario unificar la expresión de la

dosis para evitar riesgos de errores de medicación. En el nombre de todos estos medicamentos debe aparecer expresada la dosis como base en lugar de como sal. Actualmente, están autorizados los siguientes medicamentos que contienen noradrenalina como principio activo:

- Noradrenalina B. Braun 0,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión (nº Reg. 62.002).
- Noradrenalina Normon 0,5 mg/ml concentrado para solución para

perfusión EFG (nº Reg. 70.000)

- Norages 1 mg/ml solución inyectable (nº Reg. 67.043).
- Noradrenalina Kabi 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG (nº Reg 85.937).
- Noradrenalina Kalceks 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG (nº Reg. 85.228).
- Noradrenalina SUN 0,5 mg/ml solución para perfusión en jeringa precargada (nº Reg. 86.179).

- Vipranop 5 microgramos/ml solución inyectable y para perfusión (nº Reg. 86.439).

En consecuencia, las Noradrenalinas B. Braun, Normon y Norages han modificado la expresión de la dosis, lo que ha conllevado el cambio del nombre y de los apartados correspondientes de la información del producto, pero en ningún caso se ha modificado la composición de estos medicamentos.

Desde la AEMPS se advierte que durante un tiempo pueden coexistir los viales de Noradrenalina B. Braun, Normon y Norages con el nombre antiguo hasta agotar stock (con la expresión de la dosis en forma de noradrenalina bitartrato), y los viales con el nuevo nombre (con la expresión de la dosis en forma de noradrenalina base).

Los profesionales deben conocer que la composición de los viales de Noradrenalina B. Braun, Normon y Norages sigue siendo la misma que antes del cambio de nombre. Este dato es muy importante para evitar errores

de medicación. No se debe administrar el doble de la dosis pensando de manera errónea que los viales de estas noradrenalinas tienen la mitad de concentración que los antiguos. Los viales contienen la misma cantidad y la misma concentración que los anteriores en noradrenalina base y noradrenalina bitartrato, solo que ahora la dosis/concentración se expresan en forma de noradrenalina base.

**Información para profesionales sanitarios**

- **Los nuevos viales de Noradrenalina B. Braun, Normon y Norages contienen la misma cantidad y la misma concentración que los anteriores en noradrenalina base y noradrenalina bitartrato, solo que ahora la dosis/concentración se expresa en forma de noradrenalina base.**
- **No se debe administrar el doble de la dosis pensando de manera errónea que los viales de estas noradrenalinas tienen la mitad**

**de concentración que los antiguos.**

- **Este cambio de nombre no afecta a los viales de Noradrenalina Kabi, Kalceks, SUN y Vipranop, recientemente autorizadas y cuya dosis/concentración ya se expresa en forma de noradrenalina base.**

En la tabla 1 se detalla el nombre anterior y el nombre actualmente autorizado durante 2022 de los 3 medicamentos en los que se ha realizado el cambio de expresión en la dosis, así como la cantidad por ml/ampolla/vial de noradrenalina base y su equivalencia a la sal, que permanecen igual que antes del cambio en el nombre.

Asimismo, en la tabla 2 está incluida la información para el resto de los medicamentos conteniendo noradrenalina recientemente autorizados, en los que la dosis en el nombre ya aparece como noradrenalina base, y por tanto no ha sido necesario realizar cambios.

**Tabla 1. Noradrenalinas que han cambiado la expresión de la dosis en el nombre a contenido en noradrenalina base, pero que siguen manteniendo la misma composición que antes del cambio de nombre, tanto en base como en sal bitartrato.**

Nombre anterior (por contenido en sal bitartrato)	Nuevo nombre (por contenido en noradrenalina base)	Composición y forma de reconstitución (no se ve afectada por el cambio de nombre)		
		Noradrenalina base	Noradrenalina bitartrato	Reconstitución
Noradrenalina B. Braun 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión	Noradrenalina B. Braun 0,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión	Por ml: 0,5 mg Por ampolla de 10 ml: 5 mg Por vial de 50 ml: 25 mg	Por ml: 1 mg Por ampolla de 10 ml: 10 mg Por vial de 50 ml: 50 mg	Añadir 4 mg de norepinefrina base a 1 litro de solución de glucosa al 5%
Noradrenalina Normon 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG	Noradrenalina Normon 0,5 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG	Por ml: 0,5 mg Por ampolla de 10 ml: 5 mg	Por ml: 1 mg Por ampolla de 10 ml: 10 mg	Añadir 4 mg de norepinefrina base a 1 litro de solución de glucosa al 5%
Norages 2 mg/ml solución inyectable	Norages 1 mg/ml solución inyectable	Por ml: 1 mg Por ampolla de 4 ml: 4 mg	Por ml: 2 mg Por ampolla de 4 ml: 8 mg	Añadir 4 mg de norepinefrina base a 1 litro de solución de glucosa al 5%

**Tabla 2. Noradrenalinas recientemente autorizadas en las que en el nombre ya se expresa la dosis en forma de noradrenalina base**

Nombre autorizado	Noradrenalina base	Noradrenalina bitartrato	Reconstitución
Noradrenalina Kabi 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG	Por ml: 1 mg Por ampolla de 10 ml: 10 mg	Por ml: 2 mg Por ampolla de 10 ml: 20 mg	Añadir 2 ml de concentrado a 48 ml de diluyente (mencionados en la sección 6.6 de FT) para administración mediante bomba de jeringa o 20 ml de concentrado a 480 ml diluyente para administración mediante un sistema de goteo
Noradrenalina Kalceks 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG	Por ml: 1 mg Por ampolla de 10 ml: 10 mg	Por ml: 2 mg Por ampolla de 10 ml: 20 mg	Añadir 2 ml de concentrado a 48 ml de diluyente (mencionados en la sección 6.6 de FT) para administración mediante bomba de jeringa o 20 ml de concentrado a 480 ml diluyente para administración mediante un sistema de goteo
Noradrenalina SUN 0,5 mg/ml solución para perfusión en jeringa precargada	Por ml: 0,5 mg Por jeringa precargada de 50 ml: 25 mg	Por ml: 1 mg Por jeringa precargada de 50 ml: 50 mg	Diluido y listo para ser utilizado
Vipranop 5 microgramos/ml solución inyectable y para perfusión	Por ml: 5 µg Por vial de 20 ml: 100 µg Por vial de 50 ml: 250 µg	Por ml: 10 µg Por vial de 20 ml: 200 µg Por vial de 50 ml: 500 µg	Diluido y listo para ser utilizado

## ***Uso intradérmico de la vacuna Imvanex frente a la viruela del mono***

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 19 de agosto de 2022  
Referencia: MUH, 11/2022*

- **El ETF ha revisado los datos existentes sobre la seguridad y eficacia de la administración intradérmica de esta vacuna que indican que una dosis menor genera la misma respuesta de anticuerpos sin que suponga problemas de seguridad**
- **En caso de usar esta vía de administración es recomendable utilizar jeringuillas de bajo volumen muerto y que lo lleven a cabo profesionales con experiencia en este tipo de inyecciones**
- **La disponibilidad de estas vacunas es baja a nivel mundial por un gran incremento de la demanda y una capacidad de producción que no podrá satisfacerla a corto plazo. En este contexto, la administración intradérmica supone que más personas puedan ser vacunadas**

El grupo de actuación frente a emergencias (ETF, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, también por sus siglas en inglés) ha analizado los datos existentes acerca del uso intradérmico de Imvanex, la vacuna autorizada frente a la viruela del mono, para que las autoridades de Salud Pública de los Estados miembro dispongan de toda la información necesaria sobre su seguridad y eficacia y puedan tomar medidas frente a la situación epidemiológica actual.

Invamex está autorizada para la administración subcutánea de dos dosis de 0,5 mL espaciadas, al menos, cuatro semanas. Sin embargo, un estudio clínico en 500 adultos ha concluido que la administración intradérmica (por debajo de la capa más externa de la piel) de dosis menores puede ser igualmente eficaz. Ante la escasez de estos medicamentos a nivel mundial y la incapacidad de alcanzar a corto plazo una producción suficiente para hacer frente a la demanda, este cambio en la vía de administración supone que

un mayor número de personas podrían ser vacunadas.

El ETF -al que pertenecen diferentes técnicos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)- ha revisado en profundidad los datos de este estudio para evaluar la seguridad y eficacia de esta nueva indicación: las personas que recibieron una quinta parte de la dosis habitual (0,1 mL) por vía intradérmica produjeron unos niveles de anticuerpos similares a quienes recibieron la dosis

habitual por vía subcutánea (0.5 mL). En lo que respecta a la seguridad, esta vía de administración no produjo reacciones adversas no detectadas hasta entonces.

Pese a esto, el ETF advierte de que este estudio no aporta datos acerca de la inmunidad celular generada y que la

administración intradérmica aumenta el riesgo de enrojecimiento y dolor en el lugar de la administración.

En caso de optar por la vía intradérmica, el ETF aconseja la utilización de jeringuillas de bajo volumen muerto para obtener el máximo número de dosis de administración intradérmica

a partir de la presentación autorizada de Invamex, asegurando que cada dosis alcanza la dosis recomendada (0,1 mL). Del mismo modo, en aras de la seguridad, se recomienda que únicamente lo administren profesionales sanitarios con experiencia previa en este tipo de inyecciones.

## ERRORES DE MEDICACION

### *Vincristina Pfizer 1 mg/ml solución inyectable EFG*

#### Características del error

Hemos tenido conocimiento, a través del Portal de Uso Seguro del Medicamento, de una circunstancia con capacidad de producir un error grave a nivel hospitalario. Se ha detectado, que en los pacientes en tratamiento con esquemas de quimioterapia que incluyen un régimen de administración intratecal, existe un riesgo de posible confusión de los medicamentos y vías, si se preparan al mismo tiempo. En la hoja de preparación que utiliza la enfermera y/o técnico para la preparación de la medicación, se incluía la dosis de vincristina diluida y también la jeringa intratecal con metotrexato y citarabina. Si toda la medicación del esquema de quimioterapia pasa a la campana para realizar la preparación al mismo tiempo, existe el riesgo de posible confusión de un fármaco por otro al preparar el régimen de administración intravenosa y el de administración intratecal.

La administración de vincristina por vía intratecal en lugar de por vía intravenosa es un error de consecuencias fatales para el paciente y que es posible prevenir. Este error de medicación es especialmente trágico porque el paciente sufre inevitablemente una parálisis y un deterioro neurológico progresivo y muy doloroso que conduce casi siempre a la muerte, en días o meses, por necrosis del sistema nervioso central (1). El sulfato de vincristina sólo se debe administrar por vía intravenosa. Si se administra por vía intratecal es letal (2).

A partir de la detección de esta circunstancia, el hospital ha establecido un procedimiento específico para la

preparación de las intratecales, en el que se indica:

- La medicación intratecal no se preparará durante/al mismo tiempo que la preparación de otros agentes.
- Los agentes de quimioterapia intratecal se prepararán el día de su utilización.
- La cabina de seguridad biológica se limpiará según protocolo de limpieza antes de preparar las dosis intratecales.
- La batea con los componentes de la intratecal se montará separada de otras posibles medicaciones que tenga el paciente en caso de que las haya.
- Habrá dos hojas de preparación distintas, una para la intratecal y otra para el resto de quimioterapias.

#### Recomendaciones (1):

- ▶ Preparar la vincristina diluida en cloruro sódico al 0,9% en una minibolsa para infusión, para eliminar el riesgo de confusión con las jeringas intratecales. Con esta medida la vincristina se encuentra acondicionada en un tipo de envase y en un volumen que no se adaptan a la administración intratecal, y que además aseguran su diferenciación de la medicación intratecal que se suele dispensar en jeringas.
- ▶ Etiquetar las preparaciones de vincristina con una alerta que indique "PARA USO EXCLUSIVO INTRAVENOSO".

- ▶ Etiquetar todas las preparaciones de medicamentos para administración intratecal con una alerta que indique "PARA USO EXCLUSIVO INTRATECAL" y acondicionarlas en sobrebolsas especiales para diferenciarlas de la medicación intravenosa.
- ▶ Establecer un circuito diferenciado para la administración de la medicación intratecal, de forma que ésta se administre en diferente lugar y/o en distintos horarios o días que la medicación intravenosa. Si esto no fuera posible, para aquellos pacientes que reciben medicación por ambas vías, establecer un procedimiento para que no se dispense la vincristina IV hasta que no se tenga la confirmación de que se ha administrado la medicación intratecal (o viceversa).
- ▶ Establecer un sistema de doble chequeo para que dos profesionales sanitarios verifiquen de manera independiente la idoneidad de la dosis y del medicamento, y por supuesto su correspondencia con el paciente, antes de la administración de toda la medicación intratecal. (Esta medida debería adoptarse para administrar todos los medicamentos citostáticos).
- ▶ Incluir alertas con dosis máximas de vincristina en los sistemas informáticos de prescripción y validación, con el fin de evitar errores de dosificación.

#### REFERENCIAS

- 1.- ALERTA ESPECIAL ISMP-ESPAÑA Y GEDEFO. Errores asociados a la administración de vincristina. 2006. Disponible: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Alerta%20vincristina%202006.pdf>
- 2.- FICHA TECNICA VINCRISTINA PFIZER 1 mg/ml SOLUCION INYECTABLE EFG. Disponible: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62378/FT\\_62378.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62378/FT_62378.html)

## Vitamina D (calcifediol)

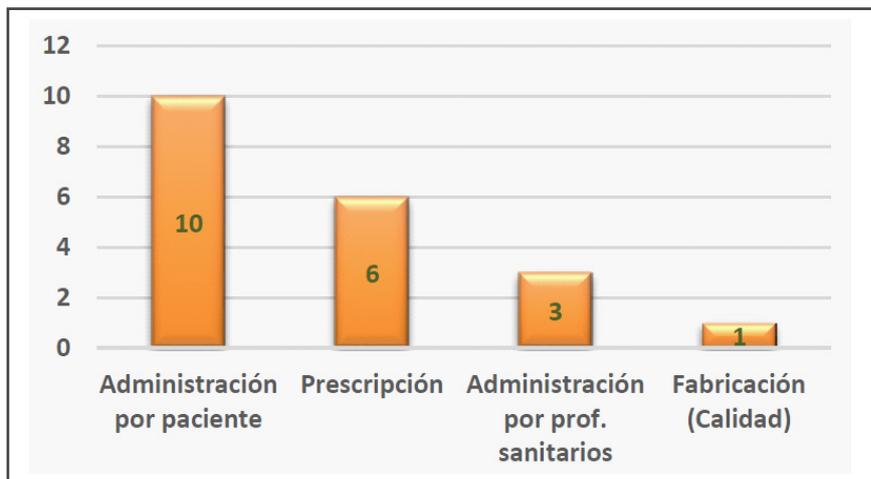
### Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de dos errores de medicación con origen en la administración por parte del paciente. En uno de los casos, el paciente, por error, se administró la vitamina D una vez al día en lugar de una vez cada mes, y en otro se lo administró cada 8 horas en lugar de cada quince días. Los casos fueron los siguientes:

**La paciente confundió el hierro con la vitamina D e ingirió un vial de Hidroferol diario durante 10 días. Al ir a la farmacia a por otro envase le dijeron que no le correspondía y llamaron al centro de salud.**

**Se prescribe Hidroferol 1 cápsula cada 15 días; la paciente no habla bien castellano, pero se explica al marido y además imprimo hoja de medicación. Aun así, la paciente toma 1 capsula cada 8 horas, se advierte porque va a la farmacia a por más y no había medicación dispensable.**

También hemos tenido conocimiento de un caso, con origen en la prescripción, procedente de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria. El caso fue el siguiente:



**Al ingreso, se le prescribe Hidroferol 0,266 mg, una ampolla DIARIA. Se detecta el error al validar la prescripción, se habla con el médico para que cambie la periodicidad.**

Durante el año 2020 y hasta el mes de marzo de 2021 hemos tenido conocimiento de 20 errores de medicación con Hidroferol®, siendo el origen más frecuente la administración por el paciente, como se muestra en el gráfico:

La AEMPS emitió una Nota informativa (marzo 2019) donde recordaba las presentaciones disponibles para cada grupo y emitía recomendaciones para evitar casos graves de hipercalcemia en pediatría y en pacientes adultos debidos a sobredosificación, dispo-

nible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI\\_MUH\\_FV-2-2019-vitamina-D.pdf?x69995](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-2-2019-vitamina-D.pdf?x69995)

### Recomendaciones:

- ▶ Precaución a la hora de prescribir fármacos con pautas discontinuas. Confirmar la pauta.
- ▶ Informar al paciente e indicarle que lea bien la pauta de administración que figura en su hoja de medicación antes de tomar el fármaco. Explicarle los riesgos derivados de la sobredosis de vitamina D e instruir acerca de los síntomas sugestivos de la misma.

## Priorix® polvo

**Medicamentos implicados:** PRIORIX® POLVO Y DISOLVENTE EN JERINGA PRECARGADA PARA SOLUCIÓN INYECTABLE. Vacuna frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola (viva)

### Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de varios posibles errores en la administración de la vacuna Priorix® polvo y disolvente en jeringa precargada para solución inyectable, ya que se han detectado viales del polvo sin la correspondiente jeringa que contiene el di-

solvente. Esto ha dado lugar a pensar que se ha administrado, en ocasiones, únicamente el disolvente sin haber realizado la reconstitución previa antes de la administración. Por lo que la vacunación frente a las enfermedades causadas por los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola, no ha sido correcta en estos casos.

El caso indica:

**La presentación del PRIORIX da lugar a errores si no se conoce, ya ha ocurrido en alguna otra ocasión que hemos encontrado el soluto. Algún paciente se ha administrado sólo el disolvente. Si la vacuna consta de**

**disolvente y soluto, pensamos que debe de ir en packs individual. Es un error que ya se ha cometido en otras ocasiones.**

### Recomendaciones:

- ▶ En general, en el almacenamiento de las vacunas cuya reconstitución requiera de dos o más viales (envases), estos se almacenarán conjuntamente en la nevera y se pondrá etiqueta de "ATENCIÓN, hay que reconstituir".
- ▶ En este caso, en el que la vacuna requiere reconstitución de un vial y una jeringa precargada con el

disolvente, se recomienda almacenar ambos conjuntamente en la nevera para evitar errores de administración con una etiqueta que indique "ATENCIÓN, hay que reconstituir".

► Si es preciso, se colocará un cartel en la nevera que avise de la existencia de las vacunas que hay que reconstituir previamente a su administración.

► Complementar estas medidas con la difusión de información a los profesionales sobre la administración de estas vacunas.

## Metotrexato semanal 2,5 mg comprimidos

### Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria (UFGR-AH) de un error en la administración, por parte del paciente, de metotrexato semanal 2,5 mg comprimidos. El caso fue el siguiente:

**El paciente se autoadministra la dosis semanal del metotrexato como dosis diaria. En la farmacia le suministran los envases correspondientes. Tras 17 días, el paciente se encuentra mal y consulta por efectos adversos: mucositis, dolor en la garganta al tragar, úlceras periungueales y erosiones en las placas de MMII. Hace neutropenia e hipertransaminemia, finalmente se recupera.**

Desde la Subdirección G de Farmacia y PS se ha iniciado una línea de trabajo enfocada a evitar errores de medicación con origen la prescripción y posteriormente la dispensación. Metotrexato es uno de los medicamentos que se está abordando en esta línea. Otros casos notificados desde UFGR de Atención Hospitalaria durante el año 2020 y hasta febrero de 2021 fueron los siguientes:

1- Se prescribe metotrexato oral semanal con pauta diaria, el error fue detectado durante la validación del tratamiento.

2- Ingresa un paciente en tratamiento domiciliario con metotrexato comprimidos 15 mg/semanal (lunes), al que se le pauta, por error, a diario. Avisamos desde farmacia al médico prescriptor, que modifica la prescripción a semanal.

3- Se prescribe metotrexato 2,5 mg 1 comprimido cada 24 horas, aunque en observaciones se indica 4 comprimidos los domingos. Se realiza notificación oral y escrita al médico responsable para que modifique la prescripción ya que puede generar errores de medicación.

4- Se reclama al Servicio de Farmacia del Hospital metotrexato 2,5 mg comp. En observaciones de la prescripción se indica administrar sólo los domingos aunque en el plan de trabajo aparece todos los días. Se comprueba el plan de trabajo y se ha firmado la administración el miércoles y domingo. Desconocemos si se

llegó a administrar el miércoles ya que no se dispensó desde el Servicio de Farmacia.

5- Paciente en tratamiento habitual con metotrexato oral 2,5 mg en el MUP tiene prescritos 4 comprimidos semanales, en las notas de tratamiento al ingreso se recoge que el paciente toma metotrexato oral 2,5 mg 1-0-0. Se prescribe en Selene como metotrexato oral 2,5 mg 1 comprimido en el desayuno diariamente. Se solicita por parte de enfermería el tratamiento como fuera de turno y se comprueba que el día anterior se le dispensa un comprimido por lo que se avisa a enfermería y a los médicos al cargo para que revisen el tratamiento.

### Recomendaciones:

► Precaución a la hora de prescribir METOTREXATO SEMANAL 2,5 mg COMPRIMIDOS, cerciorarse de seleccionar correctamente la pauta y confirmar que el paciente la ha comprendido para evitar que se produzcan errores de administración, que pueden llegar a producir consecuencias graves.



*"Los hospitales públicos que realizan más inversión son más eficientes".*

*"La utilización de biosimilares contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario público".*

*"La duración del tratamiento con benzodiazepinas debe ser lo más corta posible".*

# USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

## *Día Mundial de la Seguridad del Paciente de 2022*

Todas las personas del mundo tomarán, en algún momento de su vida, medicamentos para prevenir o tratar enfermedades. Sin embargo, los medicamentos a veces causan daños graves si se almacenan, prescriben, dispensan o administran indebidamente o si se controlan de forma insuficiente.

Las prácticas de medicación poco seguras y los errores de medicación figuran entre las principales causas de daños evitables en la atención de salud en todo el mundo. Los errores de medicación se producen cuando las deficiencias de los sistemas de medicación y los factores humanos, como la fatiga, las malas condiciones ambientales o la escasez de personal, afectan a la seguridad del proceso de administración de medicamentos. Esto puede dar lugar a graves daños al paciente, discapacidad e incluso la muerte. La actual pandemia de COVID-19 ha agravado significativamente el riesgo de errores de medicación y los daños asociados. En este contexto, se ha seleccionado la seguridad de la medicación como tema del Día Mundial de la Seguridad del Paciente de 2022, con el lema Medicación sin daño.

La campaña mundial reafirma los objetivos del Reto Mundial de la OMS por la Seguridad del Paciente: Medicación

sin daño (<https://www.who.int/es/initiatives/medication-without-harm>) lanzada por la OMS en 2017. La campaña hace un llamamiento a las partes interesadas para que den prioridad y tomen medidas tempranas en las áreas clave asociadas a daños graves causados a los pacientes debido a prácticas de medicación inseguras. Entre ellas se encuentran las situaciones de alto riesgo, la transición entre servicios de atención, la polimedición (el uso simultáneo de varios medicamentos) y los medicamentos que se parecen y suenan similar. La campaña se centrará especialmente en las implicaciones de la pandemia de COVID-19 para la seguridad de la medicación, teniendo en cuenta la grave interrupción de la prestación de servicios de salud.

El Día Mundial de la Seguridad del Paciente (17 de septiembre de 2022) es uno de los días mundiales de la salud pública que organiza la OMS. Fue establecido en 2019 por la 72.ª Asamblea Mundial de la Salud mediante la adopción de la resolución WHA72.6, titulada «Acción mundial en pro de la seguridad del paciente» ([https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA72/A72\\_R6-sp.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_R6-sp.pdf)). Sus objetivos son despertar una mayor concienciación y participación de la sociedad, ampliar

los conocimientos en todo el mundo y trabajar en pro de la acción conjunta de los Estados Miembros y la solidaridad entre ellos para mejorar la seguridad del paciente y reducir los daños causados.

### **Objetivos del Día Mundial de la Seguridad del Paciente de 2022**

1. AUMENTAR la concienciación mundial sobre la elevada carga de daños relacionados con los medicamentos debido a errores de medicación y prácticas inseguras, y ABOGAR por la adopción de medidas urgentes encaminadas a mejorar la seguridad de la medicación.
2. IMPLICAR a las principales partes interesadas y a los asociados en los esfuerzos para prevenir los errores de medicación y reducir los daños relacionados.
3. EMPODERAR a pacientes y familiares para que participen activamente en el uso seguro de los medicamentos.
4. AMPLIAR la aplicación del Reto Mundial por la Seguridad del Paciente: Medicación sin daño.

*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, 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:**  
[gina.paola.mejia@salud.madrid.org](mailto:gina.paola.mejia@salud.madrid.org); [ana.casajus@salud.madrid.org](mailto:ana.casajus@salud.madrid.org);  
[diana.campodonico@salud.madrid.org](mailto:diana.campodonico@salud.madrid.org); [antia.gomez@salud.madrid.org](mailto:antia.gomez@salud.madrid.org);  
[raulmiguel.parra@salud.madrid.org](mailto:raulmiguel.parra@salud.madrid.org); [crdelmoral@salud.madrid.org](mailto:crdelmoral@salud.madrid.org);  
[francisco.abad@salud.madrid.org](mailto:francisco.abad@salud.madrid.org); [mdolores.ochoa@salud.madrid.org](mailto:mdolores.ochoa@salud.madrid.org)



Hospital Universitario  
de La Princesa