



## *Palmitato de paliperidona semestral: buscando estabilizar la esquizofrenia con dos inyecciones al año*

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

- Un GENN junto al Miño

#### INVESTIGACIÓN

- 25 años de la UECHUP

#### ARTÍCULO

- Palmitato de paliperidona semestral: buscando estabilizar la esquizofrenia con dos inyecciones al año

#### ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

- Hacia el comprimido único en terapéutica cardiovascular

#### FARMACOVIGILANCIA

- Terlipresina: nuevas recomendaciones de uso en el síndrome hepatorenal tipo 1 para evitar riesgos graves
- Medicamentos que combinan codeína e ibuprofeno: evitar el uso prolongado y de dosis superiores a las recomendadas
- Vacunas de ARNm (Comirnaty y Spikevax) frente a la COVID-19 y riesgo de sangrado menstrual abundante

#### ERRORES DE MEDICACIÓN

- Nulojix (belatacept): Riesgo de errores de medicación debido al cambio en la dosis de mantenimiento de 5 mg/kg a 6 mg/kg
- Pautas especiales
- Paracetamol: errores de medicación en niños

#### USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

- Instrucciones para la comunicación de incidencias de calidad de medicamentos de uso humano

## 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:  
Francisco Javier Egea Máiquez  
Samuel Martín Vilchez  
Pablo Zubiaur Precioso  
Jesús Novalbos Reina  
MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS  
Eva Bernardos González  
Paula Vizcaíno Rodríguez  
COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS  
Marta de los Ríos Rodríguez  
Marina Aldama Martín  
GESTOR DE DATOS

Yao Yuan Chang

## CONTROL DE CALIDAD

Jaime Pérez Calvo  
ENFERMERA DE ENSAYOS  
Tamara de la Torre Muñoz  
Carmen Mendez-Benegassi Cid  
Carmen Candau Ramos  
Raquel Saiz Martínez  
INVESTIGADORES

## PREDOCTORALES:

Gonzalo Villapalos García  
Paula Soria Chacartegui  
Eva Gonzalez Iglesias  
Andrea Rodriguez Lopez  
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  
Esther Ramírez Herráiz  
Estefanía Alañon 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

## EDITORIAL

*Un GENN junto al Miño*

A las puertas de cada Navidad, los miembros del GENN tenemos la sana costumbre de encontrarnos en un rincón con encanto de la rica geografía española. Este año, la organizadora de la cuadragésima segunda reunión, profesora Dolores Viña Castelao, junto con sus colaboradores Matilde Yáñez Jato y Manuel Campos Toimil, todos de la Universidad de Santiago de Compostela, eligieron como sede el paradisíaco balneario Caldaria, en Laias, a un tiro de piedra de Ourense. El hecho de que estas citas anuales se vengán produciendo durante cuatro largas décadas, habla de la buena salud del GENN, el Grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección.

De la veintena de neurocientíficos que iniciáramos el GENN, pocos hemos sobrevivido al implacable trascurso de cuatro décadas, si acaso un servidor y el profesor Luis Gandía Juan, que lo viera nacer cuando aún era estudiante de medicina en la naciente Universidad de Alicante. Y sin embargo, la idea del GENN sigue más viva que nunca, con nuevos científicos que han reemplazado a los que han ido dejándolo.

El pegamento que ha mantenido cohesionados a los miembros del GENN está fabricado con tres principios activos a saber, ciencia, cultura y amistad. La buena neurociencia, competitiva internacionalmente, la ponen los jóvenes doctorandos; muchos de ellos presentan su trabajo de tesis doctoral por vez primera en un GENN. Se percibe el nerviosismo de esos primerizos, particularmente a la hora de responder a las numerosas cuestiones que plantean los investigadores más veteranos, que asistimos a las reuniones como espectadores críticos y sin ánimo de protagonismo. Con menos frecuencia, algunos jóvenes se animan a formular preguntas a sus compañeros ponentes. Hay momentos cumbres en los que el coloquio es electrificante.

Aunque en el GENN no es habitual incluir en el programa conferencias de veteranos, Dolores acertó invitando al profesor Ángel Carracedo Álvarez para que abriera el programa científico del GENN-42. Ángel vertió su sabiduría sobre la audiencia, en el campo de la medicina personalizada y la genética. Comentó que de cada 100 marcadores de enfermedad que se publican solo 10 podrían llegar a la clínica. Se refirió a la rica información que se podrá obtener del análisis masivo de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, acrónimo del inglés) y de los grandes Consorcios que están secuenciando millones de genomas en la población general o en pacientes que sufren enfermedades crónicas específicas, caso del Alzheimer. También comentó los avances en la predicción del riesgo de enfermedades crónicas poligénicas y en la identificación de genes asociados con determinadas enfermedades. Ello permitirá la selección de grupos más homogéneos de pacientes para realizar ensayos clínicos con nuevos fármacos y mayores posibilidades de éxito, por ejemplo, en la compleja enfermedad de Alzheimer.

A los miembros del GENN nos interesa el estudio del sistema nervioso. Así, el tema de la neurotransmisión sináptica y la comunicación neuronal, tan atractivo él, lo abordamos con herramientas electrofisiológicas, neuroquímicas y neurofarmacológicas. La otra columna del GENN está formada por el estudio de la patogenia y la neurofarmacología de las enfermedades neurodegenerativas, el ictus y el traumatismo craneoencefálico. También nos interesa el dolor neuropático, la degeneración de la retina y los receptores sensoriales. En sensu stricto, la patogenia de esas enfermedades la estudiamos buscando nuevas dianas potenciales que inspiren la búsqueda de ligandos para las mismas, susceptibles de convertirse en nuevos medicamentos. Y en este contexto, viene a colación el drástico cambio que sufrió la temática del GENN cuando a principios del siglo XX comenzaron a incorporarse al mismo varios químicos médicos.

Obviamente, la actividad del químico orgánico se centra en diseñar y sintetizar nuevas moléculas. Cuando logra saciar su curiosidad dando cima a una compleja síntesis y la publica, su hipótesis ya ha sido contrastada e inicia otro tema. Los químicos médicos del GENN obran de la misma manera pero con la idea de encontrar una proyección farmacoterápica en una determinada enfermedad, como colofón de ese esfuerzo sintético. Buscan en sus moléculas un efecto neuroprotector para tratar alguna de las enfermedades antes mencionadas.

En el GENN de Laias surgió una calurosa discusión entre químicos médicos, farmacólogos y biólogos moleculares a propósito de esta estrategia sintética. Los químicos médicos sintetizan un puñado de moléculas dirigidas a una o más dianas. Luego definen sus actividades, por ejemplo un efecto antioxidante, el bloqueo de un receptor, la inducción de un factor de transcripción o el efecto neuroprotector frente a varios estímulos tóxicos. Si los datos apuntan maneras se confecciona y deposita una patente española y seguidamente, se publican en una revista. Esporádicamente, si se dispone de fondos, la patente puede extenderse a otros países. Desde la academia, ir más allá es complicado; por varias razones: (1) mantener la patente internacional es costoso; (2) las compañías farmacéuticas no se interesan por la molécula si ésta no ha pasado por un desarrollo preclínico completo e incluso, por algunos ensayos clínicos de fases tempranas; y (3) el desarrollo preclínico puede costar al menos 2 millones de euros, cifra inabarcable en los entornos académicos.

Tras 20 años con esta estrategia, las decenas de patentes elaboradas en el marco del GENN han tenido tan solo un impacto curricular para la promoción académica y la satisfacción intelectual de sus inventores. Y es que un inversor no arriesga su dinero en etapas tan prematuras de la investigación de un nuevo compuesto. Quiere ver si resiste su desarrollo preclínico (toxicidad, farmacocinética) y su desarrollo clínico, siquiera sea en etapas tempranas (fase I del ensayo clínico).

A veces, un investigador decide crear una pequeña empresa para intentar sacar adelante una patente. Todavía yo contaba con cierta energía e ilusión por desarrollar un producto neuroprotector para el ictus, cuando en 2010 creé DNS Neuroscience con unos miles de euros de mis ahorros, que se fueron por la alcantarilla. Participé en rondas de inversores y solicité ayudas de la FECYT y otras entidades. Es más, una empresa necesita patentes propias, no las compartidas con organismos públicos. Cuando DNS intentó negociar la cesión de los derechos de una patente basada en la síntesis de una molécula realizada por químicos del CSIC, los gestores de este organismo pedían a esta diminuta empresa varias decenas de miles de euros. Ello, unido a la carencia de datos preclínicos, dieron al traste con la idea. Este ejemplo personal ilustra las dificultades inherentes a las I+D+i de medicamentos que, desde la academia, solo podemos permitirnos

dar vida a una idea, cuyo desarrollo requiere una cuantiosa financiación que solo pueden permitirse las poderosas entidades privadas. Así ha sido históricamente, y así continúa siéndolo.

En el GENN conocemos bien esta realidad, pues algunos de sus miembros han viajado por los Estados Unidos y Europa buscando inversores, apoyados con modestas ayudas de La Caixa. Desde esta perspectiva, la discusión que sostuvimos en Laias no fue más que un desahogo para intentar justificar nuestra incapacidad para ir más allá de lo académico. Nos falta mucho para remedar, siquiera tímidamente, al práctico mundo anglosajón.

Decía más arriba que la cultura era la segunda columna que sustenta la longevidad del GENN. Por ejemplo, cuando esta reseña escribo observo el lento discurrir de las aguas del gigantesco río Miño, desde la cafetería del balneario Caldaria de Laias, a un tiro de piedra de Ourense, la ciudad del agua, el oro, la plata, y el estaño, creada por los romanos en el siglo primero antes de Cristo, como lo certifica su grandioso puente de piedra granítica, sobre el Miño. Aguas termales, un caudaloso río atravesando bosques misteriosos con castaños, acebos, álamos, robles, nogales... ¿qué más necesitaron aquellos exploradores de la antigua Roma para plantar su cultura y costumbres en aquel privilegiado lugar gallego? Necesitaban una cosa más, sacar a los autóctonos celtas de sus castros y romanizarlos. Así hicieron y así nacería Ourense para mostrar su esplendor durante sus 21 siglos de vida, según nos contaba una guía paseando, con paraguas, por los rincones de la ciudad dorada.

Con los años, la inquietud cultural de los miembros del GENN se ha ido extendiendo también a la poesía. Cuando abrí el libro de resúmenes por la primera sesión sobre neurooncología, me topé con una poesía en gallego, la March des Pelegrins: "*Hai un paraíso nos confins da terra, / Hai un paraíso ao que guían as estrelas. / Hai un paraíso nos confins da terra, / Hai un paraíso ao que guían as estrelas. / Por sete camiños chegan ata aquí / Por sete camiños, son os pelegríns... / Hai un paraíso nos confins da terra, / E a cidade santa chamase Compostela. / Hai un paraíso nos confins da terra / E a cidade santa chamase Compostela... / Por sete camiños chegan ata aquí, / Por sete camiños, son os pelegríns... / Meu Señor Santiago que estás en Galicia / Dende todo o mundo veñen con ledicia...*"

Al amanecer del jueves salí a pasear por un camino rural, a orillas del Miño; solo me encontré con una persona corriendo. Llovía tímidamente pero la luz era escasa porque la densa niebla se empeñó en no dejarla pasar. En las sesiones de aquella mañana encontré otros poemas de poetas gallegos que había seleccionado la profesora Mati Yáñez, vicepresidenta del comité organizador. Cada coordinador de sesión tenía que leer la poesía, casi siempre en la bonita y dulce lengua gallega. Este fue el caso de la sesión sobre neurotransmisión y neuroprotección, precedida por un poema de Manuel Curros Enríquez: "*Preto da cibdá de Ourense, / Camiño de Celanova, / onde é máis tépedo o vento / que a terra gallega azouta, / don circulo de montanas / na faldra, sempre verdosa, / esténdes un val florido, / cuberto de herbas cheirosas, / piñeirales e arboredos / ricos de fruta e sombra.>>*

En el terreno cultural no podía faltar el concierto de gaiteros, el grupo "Los Aboentes" de Cercedo, dirigidos por un miembro farmacólogo, el profesor Manuel Campos, que se siguió de la cena de clausura y la correspondiente queimada.

Decía que el tercer pilar del GENN es la amistad. Es cierto. La amistad nutre las colaboraciones pluridisciplinares, bien documentadas en artículos firmados por coautores del GENN de distintos centros, a lo largo de 40 años. Lo sorprendente del caso es que esas colaboraciones se han gestado en las reuniones prenavideñas del GENN, un grupo no vinculado a sociedades científicas, no financiado por entidades públicas, sin ataduras, aparte de la práctica de buena ciencia, sazónada con cultura y amistad. Bien es verdad que cuenta con el apoyo de gestión, organización y financiación parcial de la Fundación Teófilo Hernando y de su director, don Arturo García de Diego. Una experiencia maravillosa que nació antes de que se inventaran las redes de investigadores, nacionales y europeas. En Laias decidimos que el GENN43 se celebrara a mediados de 2023, en algún rincón con encanto de los alrededores de Alcalá de Henares. La profesora Isabel Iriepa tomó el relevo. ¡Larga vida al GENN, a la excelente neurociencia, la cultura, la amistad y la colaboración!

Antonio G. GARCÍA

Médico y farmacólogo clínico

# INVESTIGACIÓN

## 25 años de la UECHUP

Este año, en la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario de la Princesa (UECHUP) hemos celebrado el 25 aniversario desde el inicio de su funcionamiento, por lo que me gustaría recordar a todos los que han contribuido a que este sueño se hiciese realidad.

El Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa se creó en el año 1995 gracias al convenio firmado con la Universidad Autónoma de Madrid, por el que nos incorporamos al hospital el Profesor Antonio García y yo. Ya en el proyecto de Servicio que presentamos a la dirección, representada en ese momento por el Dr Javier Izaguirre como director médico y el Dr Carlos Perez Espuelas como director gerente, estaba previsto crear una unidad de ensayos clínicos, pero fue en el año 1997 cuando empezó a funcionar la UECHUP con la realización del primer estudio de bioequivalencia. Entonces era director médico el Dr Julio Ancochea, actual jefe del Servicio de Neumología, y quiero agradecerle la confianza que depositó en nosotros. Tengo que agradecer a todos los directores gerentes que siempre nos han apoyado: Dr Jorge Gomez Zamora, que descanse en paz, Dr Miguel Angel Andrés Molinero, y actualmente Dr Fidel Illana, al que le deseo una rápida recuperación, así como a todos los directores médicos (Javier y Julio que ya he mencionado, Fernando Moldenhauer, Javier Aspa, Ramón Colomer y José Julian Diaz) y las directoras de enfermería (desde Carmen Castro Abad hasta Pilar Prieto).

Debemos reconocer que fue esencial la colaboración de la Fundación Teófilo Hernando representada por su director Arturo García de Diego, que permitió la gestión de los recursos hasta la creación de la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital Universitario de la Princesa (FIB). Los dos directores que han presidido la FIB, tanto Jesús Cubero como Rosario Ortiz de Urbina, nos han prestado una inestimable ayuda.

En los inicios solo éramos tres miembros, me acompañaban Pedro Zapater y Jesús Novalbos, que ahora ha vuelto con nosotros, pero contábamos con la ayuda del servicio de Medicina Interna, representado por Carmen Suarez, y de Urgencias con Iñigo Guerra que se ocupa de coordinar las guardias, y del personal de enfermería representado por Marisol Morgado, que siguen siendo miembros del equipo.

Al Dr Pedro Zapater, que se fue al Hospital General de Alicante, le sustituyó la Dra M<sup>a</sup> Angeles Gálvez, actualmente en el Hospital Ramón y Cajal, y a ella la Dra Dolores Ochoa, la actual directora de la UECHUP. Hay que reconocer que ha sido Dolores junto con Manuel Román, el subdirector de la UECHUP, quienes le han dado un gran impulso tanto en cantidad de estudios como en la calidad de los mismos.

La jornada de celebración fue inaugurada por María Luz de los Mártires, Directora General de Investigación, Docencia e Innovación de la Comunidad de Madrid, Rosario Ortiz de Urbina, Directora de la FIB y José Julián Diaz Melguizo, Director Médico, que destacaron el enorme esfuerzo que se

está realizando en investigación clínica en la Comunidad de Madrid y especialmente en el Hospital Universitario de la Princesa.

A continuación, Manuel Román hizo un resumen de la actividad de la UECHUP en estos 25 años, y Antonio Blázquez, Jefe de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, planteó las perspectivas de futuro de los ensayos clínicos de fases tempranas en España.

Les siguieron 4 intervenciones sobre los ensayos clínicos en voluntarios sanos, recogiendo la visión del promotor de estudios de primera administración en humanos, con Janet Reyes de GlaxoSmithKline, la visión del promotor de ensayos clínicos de bioequivalencia, con Marta Simón de Laboratorios NORMON, la visión del investigador con Dolores Ochoa, y la visión del voluntario participante en un estudio de fase II de la vacuna del COVID, con Rafael Aguado.

Finalmente quiero agradecer su colaboración a todo el personal que ha trabajado en la UECHUP en estos 25 años y que ha puesto su granito de arena para llegar hasta aquí: médicos, enfermeras, monitores, coordinadores, gestores de datos, técnicos de laboratorio, auxiliares administrativos, promotores y, como no, voluntarios participantes.

Francisco ABAD SANTOS  
Servicio de Farmacología Clínica



*"Los ensayos clínicos son beneficiosos para los pacientes porque gracias a ellos pueden tener acceso temprano a los tratamientos más innovadores".*

*"Los ensayos clínicos suponen un ahorro importante en medicamentos para los centros sanitarios".*



# ARTÍCULO

## Palmitato de paliperidona semestral: buscando estabilizar la esquizofrenia con dos inyecciones al año

Clara DUQUE CASAS, Itziar LEAL LETURIA

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de la Princesa

### Introducción

Las nuevas medicaciones neurolépticas han reducido de manera considerable la recurrencia de brotes psicóticos en pacientes esquizofrénicos; no obstante, la baja adherencia al tratamiento sigue siendo el principal causante de recaídas y re-hospitalizaciones. Esta cuestión está relacionada con diferentes factores, siendo el principal la baja conciencia de enfermedad que presenta un gran porcentaje de estos pacientes; así como el deterioro cognitivo, las dificultades de memoria, abuso de sustancias, y el estigma personal en relación con la salud mental derivado de la necesidad de toma de medicación oral diaria vitalicia. Datos del estudio *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention of Effectiveness (CATIE)* revelaron que el 74% de los pacientes esquizofrénicos interrumpían total o parcialmente la pauta de medicación antes de los 18 meses de tratamiento (1).

En comparación con los antipsicóticos orales, las terapias con antipsicóticos inyectables de acción prolongada abordan de manera efectiva la falta de adherencia al tratamiento, ya que sólo se administran por personal sanitario especializado (enfermería) en los centros de salud mental o ambulatorio de referencia; no siendo necesario su-

mentar con dosis oral en domicilio por parte del paciente entre una aplicación intramuscular y la siguiente. En este contexto, la FDA aprueba en 2009 el palmitato de paliperidona mensual (PP1M: Xeplion®), que ha demostrado en diversos ensayos clínicos (2) mejorar la adherencia y retrasar el fracaso del tratamiento en comparación con los antipsicóticos orales; al mismo tiempo que reduce los costes económicos estatales derivados de la pérdida de productividad de los pacientes, el desempleo y la necesidad a largo plazo de recursos sociales. La prolongación del intervalo entre dosis incrementa aún más la adherencia al tratamiento, así como mejora la calidad de vida del paciente reduciendo las recaídas y el número y duración de las hospitalizaciones. Tras cuatro meses de tratamiento mantenido con PP1M, habiendo administrado la misma dosis en los dos últimos, los pacientes estabilizados pueden transicionar al palmitato de paliperidona trimestral (PP3M: Trevicta®), aprobado por la FDA en 2015 (3) tras demostrar su eficacia y seguridad en dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego (4) (5).

Con el objetivo de seguir respondiendo a las necesidades de los pacientes se ha desarrollado la nueva fórmula

de palmitato de paliperidona semestral (PP6M: Byannli®), pensada para pacientes estabilizados previamente con las formulaciones anteriores, permite el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia con sólo dos inyecciones al año. Se ha llevado a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con control activo, intervencionista, de grupos paralelos y multicéntrico en pacientes adultos que en fase 3 confirma que la eficacia (medida en porcentaje de pacientes que permanecen libres de recaída) de PP6M (en dosis de 700 o 1000 mg) es no inferior a PP3M (350 o 525 mg) en pacientes esquizofrénicos clínicamente estables adecuadamente tratados con PP1M durante ≥4 meses, o PP3M durante ≥1 ciclo de inyección (6). No se han encontrado diferencias significativas en términos de eficacia o seguridad en la transición directa de PP1M o PP3M a PP6M.

El gráfico de Kaplan-Meier del tiempo desde la aleatorización hasta la recaída inminente durante la fase a doble ciego con control activo de 12 meses para PP6M 700 y 1000 mg y PP3M de 350 mg y 525 mg se muestran en la Figura 1.

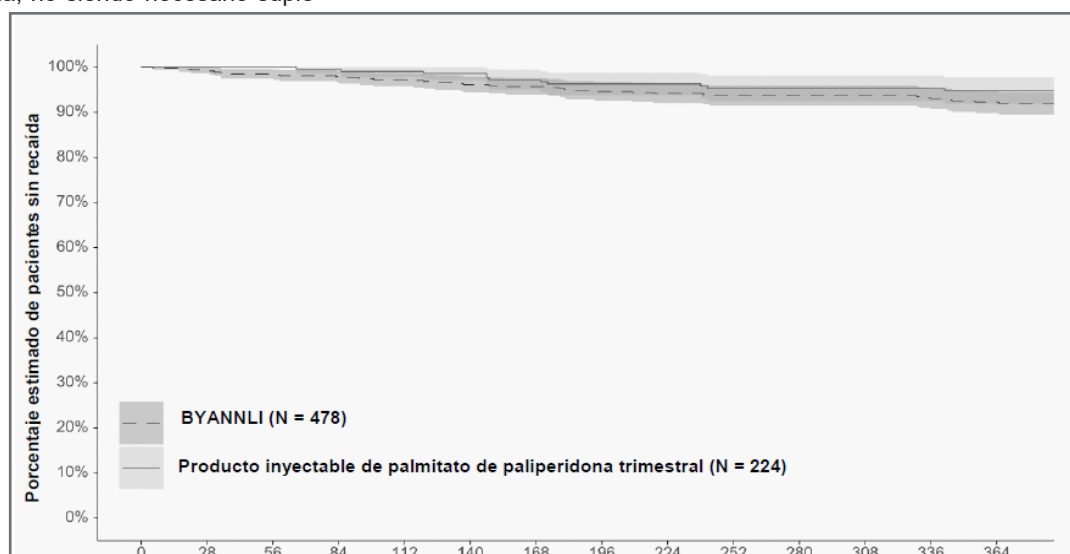


Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier (con bandas de confianza puntuales del 95%) del porcentaje de pacientes sin recaída (9).

De este modo, PP6M ofrece el mayor intervalo de dosis en antipsicóticos inyectables de acción prolongada disponibles hoy en día y, junto con PP1M y PP3M, proporciona regímenes de dosificación flexibles para realizar una aproximación terapéutica lo más centrada posible en las necesidades y particularidades del manejo del paciente esquizofrénico (6).

**Mecanismo de acción y posología**

El palmitato de paliperidona es la formulación antipsicótica inyectable de liberación prolongada del antipsicótico atípico paliperidona, que es el metabolito activo de la risperidona. Es un agente bloqueante selectivo de los efectos de las monoaminas cuyas propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolepticos tradicionales. Consigue su efecto bloqueando los receptores D<sub>2</sub> de dopamina, que se traduce en la reducción de síntomas positivos de la psicosis, así como en la estabilización de sintomatología afectiva. La paliperidona se une también estrechamente a los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub>; no así a los receptores colinérgicos. Aunque se trata de un potente antagonista D<sub>2</sub>, motivo por el que se cree que alivia los síntomas de la esquizofrenia, produce menos catalepsia y menos reducción de las funciones motoras que los neurolepticos tradicionales. La preponderancia del antagonismo central de la serotonina puede disminuir la tendencia de la paliperidona a producir efectos secundarios extrapiramidales.

Asimismo, la paliperidona bloquea los receptores alfa 1-adrenérgicos y, en menor medida, los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> y los receptores alfa 2-adrenérgicos. El antagonismo con el receptor 7 de serotonina se ha mencionado como posible contribución a efectos antidepressivos (7).

Tras su administración, el palmitato de paliperidona se disuelve lentamente en el lugar de la inyección, y se hidroliza enzimáticamente a paliperidona (figura 2). La formulación como suspensión de nanopartículas permite que el palmitato de paliperidona (un éster prácticamente insoluble), pueda ser administrado como suspensión acuosa con un intervalo de administración mensual, trimestral o semestral. La forma galénica correspondiente se basa en la reducción del tamaño de partícula, alcanzando dimensiones de nanómetros. La mayor área superficial permite mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad (8).



**Figura 2: Hidrólisis del profármaco de paliperidona, descomponiéndose en paliperidona y ácido palmítico.**

Byanlli® 700 mg o 1000 mg, suspensión inyectable de liberación prolongada semestral, está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos clínicamente estables con las formulaciones inyectables mensuales o trimestrales de palmitato de paliperidona (9).

Los pacientes que están adecuadamente tratados con una inyección mensual de palmitato de paliperidona en dosis de 100 mg o 150 mg (preferiblemente durante cuatro meses o más) o con una inyección trimestral de palmitato de paliperidona en dosis de 350 mg o 525 mg (durante al menos un ciclo de inyección de tres meses) y no requieren ajuste de dosis se pueden cambiar a la inyección semestral de palmitato de paliperidona. PP6M debe ser iniciado en sustitución de la siguiente dosis programada de la inyección mensual en un plazo de +/- 7 días; mientras que si la transición se realiza desde inyección trimestral el plazo es de +/- 14 días (9).

La dosis de PP6M se debe basar en la dosis previa de palmitato de paliperidona inyectable mensual o trimestral que se indica en la tabla 1.

Después de la dosis inicial de PP6M, este medicamento se administrará una vez cada 6 meses. Si fuera necesario, los pacientes pueden recibir la inyección hasta 2 semanas antes o hasta 3 semanas después del momento programado de 6 meses. Si es necesario, se puede ajustar la dosis de PP6M cada 6 meses entre las diferentes dosis de 700 mg y 1000 mg, en función de la tolerabilidad del paciente y/o de la eficacia.

No se debe cambiar a los pacientes directamente desde otros antipsicóticos dado que el tratamiento con PP6M solo se debe iniciar después de que el paciente esté estabilizado con productos inyectables de palmitato de paliperidona administrados trimestral o mensualmente.

Después de una sola inyección intramuscular de PP6M en el glúteo a dosis de 700 o 1000 mg, las concentraciones plasmáticas de paliperidona aumentan gradualmente hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas previstas a los días 33 y 35, respectivamente. En caso de suspender la administración del fármaco, se debe tener en cuenta sus características de liberación prolongada: se ha detecta-

**Tabla 1. Procedimiento de transición a palmitato de paliperidona semestral (9).**

**Transición a BYANLLI de pacientes tratados adecuadamente con una inyección mensual de palmitato de paliperidona**

Si la última dosis de paliperidona inyectable mensual es de	BYANLLI se iniciará en la dosis siguiente*
100 mg	700 mg
150 mg	1 000 mg

\* No se han estudiado las dosis de BYANLLI equivalentes a las dosis de 25 mg, 50 mg o 75 mg de la inyección mensual de palmitato de paliperidona.

**Transición a BYANLLI de pacientes tratados adecuadamente con una inyección trimestral de palmitato de paliperidona**

Si la última dosis de paliperidona inyectable trimestral es de	BYANLLI se iniciará en la dosis siguiente*
350 mg	700 mg
525 mg	1 000 mg

\* No se han estudiado las dosis de BYANLLI equivalentes a las dosis de 175 mg o 263 mg de la inyección trimestral de palmitato de paliperidona.

do paliperidona en el plasma hasta 18 meses después de administrar una dosis única de palmitato de paliperidona inyectable trimestral. Se espera que la exposición plasmática a paliperidona después de una dosis única de PP6M permanezca hasta 4 años (9).

### Precauciones especiales

No se debe utilizar PP6M para controlar estados psicóticos de agitación aguda en los que es necesario un control inmediato de los síntomas. No se ha establecido la seguridad y eficacia de PP6M en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que tampoco se recomienda su uso. En general, la dosis de PP6M recomendada en pacientes de edad avanzada con función renal normal es la misma que para los adultos más jóvenes, aunque no se ha establecido la eficacia ni la seguridad en la población mayor de 65 años.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia, notificadas en  $\geq 5\%$  de los pacientes en el ensayo clínico con control activo, aleatorizado, a doble ciego de PP6M fueron infección de las vías respiratorias altas, reacción cutánea en el lugar de la inyección, aumento de peso, cefalea y parkinsonismo. Hay que tener precaución especial en los pacientes con **insuficiencia renal**, ya que las concen-

traciones plasmáticas de paliperidona administrada por vía oral aumentan en ellos. Los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de  $\geq 50$  ml/min a  $\leq 80$  ml/min) estabilizados con palmitato de paliperidona inyectable mensual o trimestral pueden realizar la transición a PP6M, aunque no se recomienda la dosis de 1000 mg. No se recomienda utilizar PP6M en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min).

No hay estudios del uso de PP6M en pacientes con **insuficiencia hepática**, pero según la experiencia con paliperidona oral no sería necesario ajustar la dosis en insuficiencia hepática leve o moderada, ya que el fármaco no se metaboliza ampliamente en el hígado. Se debe tener precaución al prescribir paliperidona a pacientes con **enfermedad cardiovascular** conocida o con antecedentes familiares de prolongación del QT.

La administración concomitante de los comprimidos de liberación prolongada de paliperidona en el estado estacionario (12 mg una vez al día) con comprimidos de liberación prolongada de **valproato sódico** (de 500 mg a 2000 mg una vez al día) no afectó a la farmacocinética en el estado esta-

cionario del valproato. No se han realizado estudios de interacciones entre PP6M y el **litio**; sin embargo, no es probable que se produzca interacción farmacocinética (9).

### Conclusiones

El nuevo palmitato de paliperidona i.m en formulación de liberación prolongada semestral es un antipsicótico de eficacia contrastada en el tratamiento de mantenimiento del paciente esquizofrénico previamente estabilizado con las formulaciones mensuales o trimestrales en las pautas referidas anteriormente. Mejora la adherencia y retrasa el fracaso del tratamiento disminuyendo el número de recaídas en comparación con pacientes que reciben tratamiento neuroléptico oral en pauta diaria.

Abre un nuevo horizonte de posibilidades en relación con la continuidad de cuidados de los pacientes, al poder utilizar las visitas en el centro de salud mental en las que no les corresponda administración de pauta para vincular de manera más estrecha con el paciente a nivel psicoterapéutico y fomentar la conciencia de enfermedad u otros aspectos fundamentales a largo plazo para una mejor evolución y cuidado del paciente esquizofrénico.

## REFERENCIAS

1. Morken G, Widen JH, Grawe RW. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2008 Apr 30;8:32.
2. Alphs L, Benson C, Cheshire-Kinney K, Lindenmayer JP, Mao L, Rodriguez SC, Starr HL. Real-world outcomes of paliperidone palmitate compared to daily oral antipsychotic therapy in schizophrenia: a randomized, open-label, review board-blinded 15-month study. *J Clin Psychiatry*. 2015 May;76(5):554-61.
3. Emond B, Joshi K, Khoury ACE, Lafeuille MH, Pilon D, Tandon N, Romdhani H, Lefebvre P. Adherence, healthcare resource utilization, and costs in medicaid beneficiaries with schizophrenia transitioning from once-monthly to once-every-3-months paliperidone palmitate. *Pharmacoecon Open*. 2019 Jun;3(2):177-188.
4. Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, Nuamah I, Xu H, Savitz A, Coppola D, Schotte A, Remmerie B, Maruta N, Hough DW. Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015 Aug;72(8):830-9.
5. Savitz AJ, Xu H, Gopal S, Nuamah I, Ravenstijn P, Janik A, Schotte A, Hough D, Fleischhacker WW. Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: a randomized, multicenter, double-blind, noninferiority study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Jul 5;19(7):pyw018.
6. Najarian D, Sanga P, Wang S, Lim P, Singh A, Robertson MJ, Cohen K, Schotte A, Milz R, Venkatasubramanian R, T'Jollyn H, Walling DP, Galderisi S, Gopal S. A randomized, double-blind, multicenter, noninferiority study comparing paliperidone palmitate 6-month versus the 3-month long-acting injectable in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022 Mar 17;25(3):238-251.
7. Peitl V, Vlahovic D. Paliperidone palmitate 6-month (PP6M). *Archives of Psychiatry Research* 2021;57:237-240.
8. Alarcó FR. Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos. *Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana*. 2012 June 7.
9. European Public Assessment Report (EPAR). Product Information. European Medicines Agency. [Online]; 2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/byanli-previously-paliperidone-janssen-cilag-international>.



*"La medicina de precisión basada en la farmacogenética puede tener un impacto importante en la mejora clínica de los pacientes con trastorno depresivo mayor".*

# ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

## *Hacia el comprimido único en terapéutica cardiovascular*

Cristina RAMOS DEL MORAL

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa

Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, Sanchez PL, Marin Ortuño F, Vazquez Rodriguez JM, Domingo-Fernández A, Lozano I, Roncaglioni MC, Baviera M, Foresta A, Ojeda-Fernandez L, Colivicchi F, Di Fusco SA, Doehner W, Meyer A, Schiele F, Ecarnot F, Linhart A, Lubanda JC, Barczy G, Merkely B, Ponikowski P, Kasprzak M, Fernandez Alvira JM, Andres V, Bueno H, Collier T, Van de Werf F, Perel P, Rodriguez-Manero M, Alonso Garcia A, Proietti M, Schoos MM, Simon T, Fernandez Ferro J, Lopez N, Beghi E, Bejot Y, Vivas D, Cordero A, Ibañez B, Fuster V; SECURE Investigators. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med.* 2022 Sep 15;387(11):967-977.

### Introducción

La adherencia constituye un prerrequisito indispensable para la evaluación de la eficacia de los tratamientos farmacológicos. Esta premisa cobra especial importancia en los casos en los que los tratamientos farmacológicos han demostrado, mediante evidencia de calidad, reducir variables de tal calibre como son la mortalidad, siendo este el caso de la farmacoterapia en prevención cardiovascular secundaria. A este respecto, se han realizado múltiples estudios para evaluar el papel que en ella tiene la adherencia terapéutica, cuyos resultados sugieren que, efectivamente, su falta va en detrimento de la misma.

Son muchos los factores que interfieren en la adherencia, algunos de ellos, como la edad o el perfil de paciente en general, no son controlables. En el otro lado, se encuentran los que se pueden cambiar, siendo estos, desde aspectos administrativos que conciernen al Sistema de Salud, hasta aquellos que dependen directamente del clínico. Dentro de estos últimos se encuentra la simplicidad de la prescripción, bien sea en cuanto a la posología como a la multiplicidad de tratamientos. Es aquí donde adquieren importancia las denominadas "polipíldoras", comprimidos que aunan distintos principios activos, constituyendo un gran avance en términos de simplicidad y estandarización de tratamientos.

En este contexto, nace el estudio SECURE, donde se pretende comparar la eficacia de la polipíldora frente al tratamiento habitual en la prevención cardiovascular secundaria.

### Métodos

SECURE es un estudio multicéntrico internacional, coordinado desde el CNIC (Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares), fase 3, aleatorizado y controlado con tratamiento habitual, según las guías de la European Society of Cardiology. De este modo, se aleatoriza a los pacientes en dos ramas de tratamiento, la estándar, que actuará como control, y la del comprimido único.

Profundizando más en los tratamientos que recibe cada grupo, hay dos polipíldoras (conteniendo todas ellas aspirina, ramipril y atorvastatina) que los pacientes pueden recibir, las cuales se diferencian en la dosis de atorvastatina que contienen, existiendo la AAR40, con 40 mg de estatina y la AAR20, con 20 mg. La decisión de si prescribir una u otra formulación recae sobre el clínico, en base a los resultados de la analítica sanguínea. Ambas formulaciones están disponibles para dosis de ramipril de 2,5, 5 o 10 mg. El criterio para escoger una u otra depende de si el paciente tomaba previamente IECAs, en cuyo caso se prescribe la polipíldora con la dosis equivalente de ramipril, o de si era la primera vez. En ambos casos se establecía como *target* la polipíldora que contenía 10 mg de ramipril, a implementar según si se desarrollaban o no efectos adversos. En todos los casos, la dosis de aspirina era de 100 mg.

Respecto de las características de los pacientes incluidos, se trata de ancianos con antecedente de infarto agudo de miocardio tipo 1 (resultante de evento atero coronario y trombosis con o sin elevación del ST) en los 6 meses previos de, como mínimo 75 años. No

obstante, se permiten sujetos a partir de 65 años de edad si presentan uno o varios de los siguientes: diabetes mellitus, aclaramiento de creatinina de entre 30 y 60 ml/min por cada 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal, antecedentes de infarto de miocardio previo a aquel al que se le va a realizar la prevención secundaria, haber recibido cirugía o revascularización percutánea o antecedente de ictus isquémico. Como criterios de exclusión se encontraba el estar recibiendo anticoagulación oral y, en caso de estar pendiente de procedimiento de revascularización, se espera a que éste se haya llevado a cabo.

Se hicieron visitas de seguimiento presenciales a los 6, 12 y 24 meses, en las que se realizaba una toma de presión arterial y se sacaba una muestra de sangre en ayunas. Esas visitas se intercalaban con otras telefónicas, a los 18, 36 y 48 meses. En las visitas del mes 6 y 24, asimismo, se medía también la adherencia terapéutica por medio de la escala de Morisky. En la visita del mes 24, de forma adicional, se medía la satisfacción con el tratamiento mediante un cuestionario.

En relación a las variables a evaluar en el análisis estadístico, cabe mencionar que se trata de un análisis por intención de tratar en el que la variable primaria constituía un parámetro compuesto que aglutinaba los eventos clasificables como muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio tipo 1 no letal, ictus isquémico no letal o necesidad de revascularización coronaria urgente. La variable secundaria clave aunaba los mismos eventos, pero sin incluir la revascularización. El manejo que de esta información se hace parte de la realización de un análisis de



no-inferioridad para la variable primaria que, de obtenerse un resultado positivo, daba pie a la realización de un test de superioridad para la misma variable, el cual, de ser positivo, posibilitaba un análisis de superioridad que afectara a la información de la segunda variable.

Se presentan gráficas de Kaplan Meier que reflejan tiempo hasta evento. Asimismo, se realizan análisis de subgrupos tras ajustar los resultados de la variable primaria y la variable clave secundaria por edad, por la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular, de antecedentes de muerte cardiovascular, así como de muerte por otras causas. Esta estratificación no aplica para variables secundarias no principales, como son el cambio en factores cardiovasculares, la adherencia al tratamiento o la puntuación en el test de satisfacción con el tratamiento, en tanto que se evalúan con carácter exploratorio.

**Resultados**

Una vez ajustada la tasa anual de eventos cardiovasculares, se calculó la necesidad de 2514 pacientes para tener una potencia del 78% en cuanto a la detección de superioridad. Al ponerse en marcha el reclutamiento, que fue

desde agosto de 2016 hasta diciembre de 2019, un total de 2499 pacientes fueron aleatorizados, de los cuales, 1258 fueron asignados a la polipíldora y 1241 al tratamiento habitual. De estos, se perdieron datos de 21 sujetos en el primer grupo y 12 en el caso del segundo, dejando un total de 2466 con intención de tratar (1237 en el grupo de polipíldora y 1229 en el control). De entre esos pacientes con intención de tratar hubo 174 abandonos en el brazo experimental y 166 en el control, que para el análisis fueron censurados en el momento del abandono.

En relación a las administraciones de tratamientos, el 91.7% de los pacientes del grupo de polipíldora recibieron la que contenía 40 mg de atorvastatina. Asimismo, el 98.7% de pacientes del tratamiento estándar recibieron aspirina incluida en su pauta.

Llama la atención la disparidad entre las cifras de adherencia, encontrándose diferencias significativas con una probabilidad superior al 95% tanto en los datos de adherencia a los 6 meses como a los 24 e incrementando estas con la duración del seguimiento (se pasa de un riesgo relativo de 1.13 a 1.17 entre los 6 y los 24 meses de seguimiento), con resultados a favor del

comprimido único. Presentaban una buena adherencia a los 24 meses el 74.1% del grupo de polipíldora frente al 63.2% del grupo control. Resulta llamativo, no obstante, el hecho de que el valor porcentual de adherencia es mayor a los 24 que a los 6 meses, lo cual puede atribuirse a las pérdidas en el seguimiento. En este contexto, conviene recordar que, a este respecto, el ensayo adquiere carácter exploratorio, no concluyente.

En relación a la variable principal, durante un período de seguimiento medio de 3 años, se produjeron eventos cardiovasculares en el 9.5% de los pacientes en tratamiento con polipíldora frente a un 12.7% en los controles (tabla 1). El análisis de sensibilidad reflejó que la polipíldora era no-inferior al estándar con una probabilidad de error inferior al 0.001. Esta también obtuvo un resultado favorable en el análisis de superioridad, con un error alfa de 0.02. Este error tenía un valor de 0.005 en el caso de la variable secundaria principal, que recordemos, se diferencia de la primaria en la ausencia del evento de revascularización urgente añadido al conjunto. Al hablar de la magnitud de las diferencias halladas, el *Hazard ratio* para la aparición de evento incluido en variable primaria fue de 0.76 (IC

**Tabla 1. Resumen de resultados del estudio SECURE.**

	Polipíldora	Control con	Hazard ratio	Valor de alfa
	Número de	tratamiento	valor (IC al 95%)	
<b>Variables resultado</b>	pacientes	habitual		
	(porcentaje)	(porcentaje)		
<b>Variable primaria</b>	<b>118 (9.5)</b>	<b>156 (12.7)</b>	<b>0.76 (0.60–0.96)</b>	<b>&lt;0.001 para no inferioridad; 0.02 para superioridad</b>
Muerte Cardiovascular	48 (3.9)	71 (5.8)	0.67 (0.47–0.97)	
Infarto Agudo de Miocardio no fatal	44 (3.6)	62 (5.0)	0.71 (0.48–1.05)	
Ictus isquémico no fatal	19 (1.5)	27 (2.2)	0.70 (0.39–1.26)	
Revascularización coronaria Urgente	27 (2.2)	28 (2.3)	0.96 (0.57–1.63)	
<b>Variable secundaria clave</b>	<b>101 (8.2)</b>	<b>144 (11.7)</b>	<b>0.70 (0.54–0.90)</b>	<b>0.005</b>
<b>Otros análisis</b>				
<b>Seguridad</b>				
Mortalidad por cualquier causa	115 (9.3)	117 (9.5)	0.97 (0.75–1.25)	
Mortalidad de causa no cardiovascular	67 (5.4)	46 (3.7)	1.42 (0.97–2.07)	
Aherencia alta (>8 escala de Morisky)			Ratio de riesgo (IC al 95%)	
A los 6 meses	760 (70.6)	663 (62.7)	1.13 (1.06–1.20)	
A los 24 meses	653 (74.1)	538 (63.2)	1.17 (1.10–1.25)	

al 95% de entre 0.60 a 0.96), mientras que para la secundaria ascendía a 0.70 (IC al 95% de 0.54 a 0.90).

De entre cada uno de los componentes de la variable primaria, tan solo se hallaron diferencias significativas en la muerte cardiovascular, siendo esta menor en el grupo de la polipíldora con un *Hazard Ratio* de 0.67 (IC al 95% de 0.47 a 0.97) con las implicaciones pronósticas que esto tiene (tabla 1).

En el análisis por subgrupos, que solo se realizó para la variable principal, el Forest plot incluido en el artículo original refleja que aquellos en los que las diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares constituyentes de esta entre ambos brazos fueron significativas a favor de la polipíldora (con menor incidencia de los mismos), aparte de en el conjunto en general, en pacientes menores de 75 años, en varones y en aquellos sin enfermedad renal crónica. En el resto de los subgrupos, las diferencias entre ambos tratamientos no resultaron ser significativas.

Por último, no se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de reacciones adversas a la medicación prescrita.

#### Discusión:

Los datos indican que la estrategia de la polipíldora frente al tratamiento habitual reduce la mortalidad cardiovascular (3.9% en el grupo del comprimido único vs 5.8% en el del tratamiento habitual) y que esta diferencia no parece relacionarse con una mayor eficacia de la polipíldora en el control tensional o del colesterol, no encontrándose diferencias a este respecto entre los grupos. Puede entonces que se deba, afirmación que recordemos tiene carácter exploratorio no concluyente, al menos en parte, al incremento de adherencia que se asocia a la simplificación posológica, poniendo de relieve su relevancia en prevención cardiovascular secundaria.

El valor grueso de la mortalidad fue similar en ambos grupos, pero resulta interesante el fenómeno que se produce en relación a la mortalidad por cán-

cer entre los dos. Si bien se presentan cifras similares, llama la atención que la cifra absoluta de mortalidad por cáncer es superior en el grupo con menor mortalidad cardiovascular, lo cual puede explicarse por dos motivos: el hecho de que actúan como riesgos competitivos y los hábitos de la población a estudio (un alto porcentaje de los pacientes del estudio eran fumadores).

En última instancia, cabe mencionar las limitaciones del estudio. A nivel metodológico, no se realizó análisis por subgrupos para la variable secundaria. Asimismo, la situación epidemiológica generada por la COVID-19 interfirió en las tareas de seguimiento, tanto por las pérdidas generadas, como por la dificultad logística que generó el confinamiento.

En definitiva, podemos concluir que estudios como SECURE indican que la polipíldora, si bien conceptualmente ya suponía un avance posológico, constituye asimismo una alternativa efectiva, prometedor y segura en prevención cardiovascular secundaria.

## FARMACOVIGILANCIA

### ***Terlipresina: nuevas recomendaciones de uso en el síndrome hepatorenal tipo 1 para evitar riesgos graves***

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 5 de octubre de 2022*  
Referencia: MUH (FV), 05/2022

- Tras la revisión de la información disponible sobre los beneficios y los riesgos de la terlipresina en el tratamiento del síndrome hepatorenal agudo tipo 1, el PRAC ha concluido que la frecuencia de aparición de insuficiencia respiratoria grave es superior a la descrita hasta ahora en la ficha técnica, y se identifica la sepsis/shock séptico como una posible reacción adversa
- Se debe evitar el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal muy avanzada y en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica, debido a la reducción de la eficacia y al aumento de la mortalidad y de eventos adversos graves, a menos que se considere que el beneficio supera a los riesgos
- Antes de administrar la primera dosis de terlipresina, es preciso estabilizar a los pacientes que presenten dificultades respiratorias de nueva aparición o empeoramiento de una enfermedad respiratoria existente y vigilarlos estrechamente durante el tratamiento.
- Si el paciente desarrolla síntomas respiratorios, se recomienda valorar la reducción de la dosis de albúmina humana. Si los síntomas son graves o no se resuelven, se debe suspender el tratamiento con terlipresina
- Es importante vigilar estrechamente la aparición de signos o síntomas sugerentes de infección
- La administración de terlipresina en infusión intravenosa continua podría disminuir la aparición de eventos adversos graves en comparación con la administración en bolo intravenoso
- Considerando las precauciones arriba mencionadas, el PRAC ha concluido que el balance beneficio/riesgo de terlipresina en síndrome hepatorenal tipo 1 es favorable

La terlipresinasa está autorizada en España para el tratamiento de las hemorragias digestivas por rotura de varices esofagogástricas y para el tratamiento de urgencia del síndrome hepatorenal de tipo 1 (ver fichas técnicas de los medicamentos con terlipresina). Tras conocerse los resultados del estudio CONFIRM (1), el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC por sus siglas en inglés), ha realizado una revisión de la evidencia científica disponible, en el tratamiento de síndrome hepatorenal tipo 1, concluyendo que es necesario actualizar la información sobre los riesgos del medicamento y las recomendaciones de uso en esta entidad clínica. En esta revisión se han analizado los resultados del estudio CONFIRM y de otros estudios realizados con terlipresina: OT.0402 (2), REVERSE (3).

CONFIRM es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para confirmar la eficacia y seguridad de terlipresina, administrada junto con albúmina, frente a placebo, en pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1. Un total de 199 pacientes fueron asignados al grupo de terlipresina y 101 al de placebo.

El estudio alcanzó su principal objetivo de eficacia, al demostrar una mayor proporción de pacientes con reversión verificada del síndrome hepatorenal en el grupo tratado con terlipresina (32%) respecto al grupo tratado con placebo (17%) ( $p=0,006$ ). Sin embargo, la mortalidad a los 90 días fue superior en los pacientes tratados con terlipresina (51%) respecto a placebo (45%). La mortalidad dentro de los 90 días debido a trastornos respiratorios fue del 11% en el grupo de la terlipresina y del 2% en placebo.

Aunque la insuficiencia respiratoria es una reacción adversa conocida para terlipresina, la frecuencia observada en este estudio, fue superior a la descrita en la ficha técnica del medicamento. La incidencia de insuficiencia respiratoria fue del 10% en el grupo de

la terlipresina y del 3% en placebo; y la de insuficiencia respiratoria aguda fue del 4% y 2%, respectivamente.

Adicionalmente, 14 pacientes (7%) en el brazo de terlipresina sufrieron acontecimientos adversos graves relacionados con sepsis/shock séptico, 8 de los cuales fallecieron. En el grupo de placebo no se observó ningún caso de sepsis/shock séptico. Esta reacción adversa no se había identificado previamente y se desconoce el mecanismo que pudiera provocarla.

Los datos muestran una disminución de la eficacia y un aumento de la mortalidad y del riesgo de acontecimientos adversos graves cuando la terlipresina se administra a pacientes con síndrome hepatorenal tipo 1 e insuficiencia renal muy avanzada (creatinina sérica inicial  $\geq 442 \mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl)) y a pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF por sus siglas en inglés) grado 3. El riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria es particularmente pronunciado en pacientes con ACLF grado 3.

Los resultados del estudio CONFIRM tienen algunas limitaciones, ya que existe incertidumbre sobre si las condiciones en las que se desarrolló este estudio pueden extrapolarse a la práctica clínica de los países de la Unión Europea. Algunos resultados se basan en un análisis post-hoc, por lo que los datos se deben interpretar con cautela. No obstante, a pesar de las limitaciones y teniendo en cuenta la información procedente de otros estudios, la evidencia es suficiente para establecer las nuevas recomendaciones de uso abajo indicadas.

El PRAC también ha considerado los datos de un ensayo abierto, controlado y aleatorizado (4), que sugieren que la administración de terlipresina en infusión intravenosa continua se asocia con una tasa menor de eventos adversos graves en comparación con la inyección en bolo intravenoso. La diferencia en la tasa de respuesta entre las

dos formas de administración no fue estadísticamente significativa.

La ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen terlipresina se actualizarán con esta nueva información.

### Información para profesionales sanitarios

- El tratamiento con terlipresina debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal muy avanzada (creatinina sérica inicial  $\geq 442 \mu\text{mol/L}$  (5,0 mg/dL)) y en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF por sus siglas en inglés) grado 3 y/o puntuación MELD  $\geq 39$ , a menos que se considere que el beneficio supera a los riesgos.
- Los pacientes con insuficiencia respiratoria de nueva aparición o empeoramiento de la enfermedad respiratoria existente, deben estabilizarse antes de recibir la primera dosis de terlipresina.
- Durante el tratamiento es importante controlar regularmente la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno, los niveles séricos de sodio y potasio, y el balance de líquidos. Se requiere especial atención en los pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar, ya que la terlipresina puede inducir isquemia y congestión vascular pulmonar. Adicionalmente, la AEMPS recomienda seguir lo establecido en las guías de práctica clínica.
- Vigilar la aparición de signos o síntomas sugestivos de infección.
- Se debe considerar una reducción de la dosis de albúmina en caso de aparición de signos o síntomas de insuficiencia respiratoria o sobrecarga de líquidos. Si los síntomas son graves o no se resuelven, se debe interrumpir el tratamiento con terlipresina.

## REFERENCIAS

1. Wong F, Pappas SC, Curry MP et al.; CONFIRM Study Investigators. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):818-8 doi: 10.1056/NEJMoa2008290.

2. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, Blei A, Gülberg V, Sigal S, Teuber P; Terlipressin Study Group. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology.* 2008 May;134(5):1360-8. (OT-0401 trial).

3. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, Ganger D, Jamil K, Pappas SC; REVERSE Study Investigators. Terlipressin Plus Albumin Is More

Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology.* 2016 Jun;150(7):1579-1589.e2. (REVERSE trial).

4. Cavallin M, Piano S, Romano A et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology.* 2016 Mar;63(3):983-92. doi: 10.1002/hep.28396.

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

## **Medicamentos que combinan codeína e ibuprofeno: evitar el uso prolongado y de dosis superiores a las recomendadas**

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 5 de octubre de 2022  
Referencia: MUH (FV), 06/2022

- Se han notificado casos graves de toxicidad renal, gastrointestinal y metabólica, algunos con desenlace mortal, asociada al abuso y dependencia a la codeína con medicamentos que contienen la combinación de codeína e ibuprofeno
- Las reacciones notificadas han sido perforaciones gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, anemia grave, insuficiencia renal, acidosis tubular renal e hipopotasemia grave tras el uso prolongado de esta combinación en dosis superiores a las recomendadas, en pacientes que han desarrollado dependencia a la codeína
- En España, estos medicamentos son de prescripción médica y su uso es bajo en relación a otras combinaciones de analgésicos a dosis fijas. Hasta la fecha, no se ha registrado ningún caso de sospecha de reacción adversa similar a las descritas en este contexto
- Se debe considerar una posible acidosis tubular renal en pacientes que presentan hipopotasemia no explicada por otras causas y acidosis metabólica, cuyos síntomas incluyen bajo nivel de conciencia y debilidad generalizada
- Se recuerda que el uso de esta combinación está limitado a un máximo de 3 días y se recomienda informar a los pacientes sobre los riesgos y signos de abuso y dependencia, y de sus posibles efectos clínicos graves

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa sobre la revisión que ha llevado a cabo el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC por sus siglas en inglés) acerca de casos de toxicidad renal, gastrointestinal y metabólica, algunos con desenlace mortal, en asociación con situaciones de abuso y dependencia de codeína, asociados al uso de medicamentos que contienen una combinación de codeína e ibuprofeno.

La codeína con ibuprofeno es una combinación de un analgésico opioide (codeína) y un antiinflamatorio no esteroideo (ibuprofeno), indicada en el tratamiento del dolor moderado que no se alivia con analgésicos monocomponentes (para una información más detallada consultar la ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos). En España se encuentran comercializadas actualmente bajo los nombres comerciales de Astefor y Neobrufen con Codeína.

El uso repetido de esta combinación puede provocar dependencia (adicción) y abuso debido a la codeína, y, en consecuencia, un consumo por encima de las dosis recomendadas, aumentando así la toxicidad del ibuprofeno y la posibilidad de aparición de reacciones adversas dependientes de la dosis. En este sentido, se han notificado casos graves, algunos con desenlace mortal, de perforaciones gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, anemia grave, insuficiencia renal, acidosis tubular renal e hipopotasemia grave.

El Sistema Español de Farmacovigilancia no ha registrado ninguna sospecha de reacción adversa similar a las descritas anteriormente para esta combinación relacionada con el abuso y dependencia a codeína; los casos evaluados proceden mayoritariamente de países donde estos productos están disponibles sin receta médica. En España, estos medicamentos son de prescripción, es decir, solo se dispensan con receta médica, con un uso bajo en relación con otras combinaciones a dosis fijas de analgésicos (ver informe del Observatorio del Uso de Medicamentos de la AEMPS: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana/>)

La ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos, disponibles a través del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), se actualizarán para reflejar esta nueva información.

### **Información para profesionales sanitarios**

- Se recuerda que la duración del tratamiento con esta combinación no debe superar los 3 días y se aconsejará a los pacientes que consulten nuevamente con un médico si no se alcanza un alivio efectivo del dolor.
- Considerar una posible acidosis tubular renal en pacientes en tratamiento que presentan hipopotasemia no explicada por otras causas y acidosis metabólica.

- Informar a los pacientes sobre los riesgos debido a la dependencia de codeína, recomendándoles que contacten con su médico si necesitan tomar estos medicamentos a dosis mayores o durante más tiempo de los recomendados.

### **Información para pacientes**

- Los medicamentos que contienen codeína e ibuprofeno pueden causar daño a los riñones y al aparato digestivo cuando se toman dosis superiores a las recomendadas durante un período prolongado, debido a que la codeína puede ocasionar dependencia y la necesidad de aumentar la dosis para conseguir sus efectos.
- Utilice estos medicamentos únicamente cuando se lo recete su médico. La duración recomendada máxima del tratamiento es de 3 días; si no alcanzara el alivio del dolor necesario, consulte de nuevo a su médico.
- Si necesita tomar este medicamento durante más tiempo o a una dosis más alta que la indicada por su médico, y una vez que haya terminado el tratamiento no consigue dejar de tomarlo o si lo consigue, se siente mal y se encuentra mejor una vez que vuelva a tomarlo («efectos de abstinencia»), puede ser indicativo de dependencia al medicamento, con un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas graves.



## Vacunas de ARNm (Comirnaty y Spikevax) frente a la COVID-19 y riesgo de sangrado menstrual abundante

Nota de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 28 de octubre de 2022  
Referencia: MUH (FV), 07/2022

- El PRAC, una vez finalizada la evaluación en marcha, ha concluido que existe una posibilidad razonable de que las vacunas de ARNm, Comirnaty y Spikevax, puedan relacionarse con la aparición de sangrado menstrual abundante. La frecuencia con la que podría aparecer se desconoce
- Los casos identificados describen principalmente alteraciones en el sangrado menstrual no graves y transitorias
- No existe evidencia que sugiera que estas alteraciones menstruales tengan algún impacto en la reproducción y la fertilidad de la mujer

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha finalizado la revisión de toda la evidencia científica disponible sobre la posible relación de sangrado menstrual abundante y la administración de las vacunas frente a la COVID-19 Comirnaty y Spikevax. En esta revisión se han analizado los datos disponibles de los ensayos clínicos, de los programas de notificación espontánea de acontecimientos adversos tras la vacunación y los procedentes de la literatura médica. El PRAC ha concluido que existe una posibilidad razonable de que la aparición de sangrado menstrual abundante esté relacionada con la administración de estas vacunas de ARNm.

La información disponible indica que la gran mayoría de estos casos se refieren a cambios en el patrón de sangrado, siendo transitorios y autolimitados, sin revestir gravedad. Estos cambios pueden aparecer después de la primera y de la segunda dosis, así como tras la dosis de refuerzo de ambas vacunas. No obstante, con la información disponible, no se ha podido cuantificar la frecuencia de aparición. No existe evidencia que sugiera que las alteraciones menstruales tengan

algún impacto en la reproducción y la fertilidad de la mujer.

En base a esta última evaluación, el PRAC ha recomendado actualizar la ficha técnica y el prospecto de Comirnaty y Spikevax para incluir el sangrado menstrual abundante como posible reacción adversa de estas vacunas. El balance beneficio/riesgo de Comirnaty y Spikevax se mantiene favorable.

En España, hasta el 9 de octubre de 2022, se habían registrado 921 notificaciones de este tipo de trastorno tras la administración de Comirnaty y 299 notificaciones tras la administración de Spikevax, en mujeres de edades comprendidas entre los 12 y 49 años. Hasta esa misma fecha, se habían administrado más de 15,6 millones de dosis de Comirnaty y 6,2 millones de dosis de Spikevax en esta misma población.

### Información adicional

En general los ciclos menstruales de una mujer a lo largo de su vida son muy variables en cuanto a la intensidad y la duración, y dependen de muchos factores. Incluso existen otras enfermedades y medicamentos que podrían estar presentes en la mujer en el momento de la aparición de dichos trastornos, que actúan sobre los mismos mecanis-

mos fisiológicos que regulan el proceso de la menstruación y causan síntomas similares y que por tanto, podrían ser la causa de estos trastornos.

Los trastornos menstruales, como alteraciones que afectan a la cantidad de sangrado y la duración del mismo, han sido objeto de seguimiento por parte de las agencias de medicamentos europeas desde que se identificaran los primeros casos en 2021 (véanse los informes 8, 9 y 10 de farmacovigilancia).

Tras conocerse los resultados de algunos estudios (véase el informe 13 de farmacovigilancia), y para valorar de forma más exhaustiva y poner en contexto toda la información generada, se inició, por parte de las autoridades reguladoras europeas una nueva evaluación de la posible relación entre los trastornos menstruales y las vacunas de ARNm Comirnaty y Spikevax. Durante esta evaluación se concluyó que no existía suficiente evidencia científica para establecer una relación causal entre las vacunas Comirnaty y Spikevax y los casos de ausencia de menstruación (amenorrea), continuando la evaluación relativa al sangrado menstrual abundante, que ha finalizado y cuyas conclusiones son el objeto de esta nota informativa.



**"En los metabolizadores lentos para UGT1A1 se debe reducir la dosis de irinotecan un 30%".**

## ERRORES DE MEDICACION

### ***Nulojix (belatacept): Riesgo de errores de medicación debido al cambio en la dosis de mantenimiento de 5 mg/kg a 6 mg/kg***

Con la implementación de un nuevo proceso de fabricación, la dosis recomendada de Nulojix (belatacept) en la fase de mantenimiento se modifica a 6 mg/kg cada 4 semanas.

La formulación fabricada mediante el proceso antiguo coexistirá en el mer-

cado con la nueva formulación durante 1-2 meses a partir de noviembre de 2022.

Los profesionales sanitarios deben revisar cuidadosamente la dosis de mantenimiento específica del producto a administrar con el fin de realizar los

ajustes adecuados para el cálculo de dosis.

La dosis de 10 mg/kg durante la fase de inicio (los primeros 4 meses después del trasplante), permanece sin cambios.

## ***Pautas especiales***

**Medicamentos implicados:** PROLIA 60 mg SOLUCION INYECTABLE, 1 jeringa precargada de 1 ml (DENOSUMAB) y BONVIVA 150 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA, 1 comprimido (ACIDO IBANDRONICO)

### **Características del error**

Hemos tenido conocimiento a través de varias Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos de diferentes ámbitos asistenciales así como de la información sobre la dispensación en oficinas de farmacia de los medicamentos: PROLIA 60 mg SOLUCION INYECTABLE, 1 jeringa precargada de 1 ml (DENOSUMAB) y BONVIVA 150 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA, 1 comprimido (IBANDRONICO ACIDO), de posibles errores y/o incidentes de medicación con origen en la prescripción y en la dispensación de cantidades mayores a las necesarias. Al tratarse de pautas especiales el error, probablemente, se produjo al seleccionar la pauta estándar en lugar de la pauta especial. Tal y como indica la ficha técnica de estos medicamentos, para el tratamiento de la osteoporosis, las dosis recomendadas son: 60 mg de denosumab administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses y para el ácido ibandronico, es de un comprimido recubierto con película de 150 mg una vez al mes.

Para evitar este tipo de errores, en las imágenes adjuntas, se recuerda como se deben prescribir este tipo de medicamentos con pautas especiales, en el MUP: (ver imagen al lado)

Algunos de los casos notificados fueron los siguientes:

- Mujer de 88 años que en receta electrónica, desde hace varios meses, tiene pautado, por error,

ácido ibandronico 150 mg 1 comp cada 24 horas, pero la paciente se lo ha tomado correctamente, 1 comp al mes. En una consulta con su doctora habitual le dice que le salen muchas cajas de ac ibandronico en la farmacia, pero que ella no las coge. La doctora comprueba que la posología estaba mal puesta, pero que las dispensaciones eran correctas y lo corrige en la receta electrónica.

- En prescripción electrónica se pauta, por error, ácido ibandronico 1 comp al día.
- La paciente solicita que se incluya en receta electrónica Prolia y, por

error, se "colo" la posología 1 al día. Al cabo de un tiempo vuelve la paciente a consulta y se comprueba que se han retirado 3 unidades de Prolia en la oficina de farmacia, una cada mes. (se consulta la hoja de medicación y se advierte el error). La paciente, con suficiente información como para saber que no debe administrarse más que una cada 6 meses, reconoce que las tiene en casa en el frigorífico para asegurarse que tiene la medicación.

### **Recomendaciones:**

- ▶ **A la hora de prescribir fármacos con pautas especiales, tener**

en cuenta que hay que seleccionar la pauta especial y después la posología correcta para evitar errores de prescripción.

Además, en el momento de la dispensación es importante no dispensar cantidades mayores a las necesarias y confirmar que el

paciente ha comprendido dicha pauta.

## Paracetamol: errores de medicación en niños

A través del Portal de Uso Seguro del Medicamento hemos tenido conocimiento, desde enero a abril de 2021, de 17 notificaciones sobre errores de medicación (EM) con paracetamol. De los cuales en el 88% de los casos (n=15), se han producido en niños. Además en el 53,33% de los casos se produjeron en la franja de edad de 4 a 8 años.

Otros datos a tener en cuenta:

1. El 86,67% de los EM fueron notificados desde Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria y el 13,33% desde Atención Primaria.
2. El origen de los EM fue la prescripción en un 46,67% de los casos (n=7) y la administración por profesionales sanitarios en un 40% (n=6).
3. El tipo de error más frecuente fue el error en la dosis: omisión o incorrecta en el 73,33% de los casos (n=11).

En un caso, procedente de Atención Primaria, se produjo daño al paciente.

Algunos de los casos notificados fueron los siguientes:

### Procedencia Atención Hospitalaria:

- Al revisar la medicación pautaada previa a la administración, se observa que la dosis pautaada es muy superior a la que le correspondería por peso. Paciente de 53 kg al que se le pauta 5000 mg de Paracetamol IV cada 8 horas, frente a los 530-795 mg que le correspondería (dosis de 10 a 15 mg/kg de peso).
- Pautan una dosis de paracetamol de 70 ml a una paciente de 7 Kg, cuando la dosis real era 70 mg (7ml).
- Se administra a un paciente una dosis de paracetamol intravenoso de 100 mg/kg en lugar de 15mg/kg. Se avisa a pediatra de guardia.
- Se administraron 1000 mg de paracetamol iv en lugar de los 300 mg de paracetamol pautaados.

### Procedencia Atención Primaria

- Administración de dosis potencialmente tóxica de paracetamol como tratamiento preventivo de una posible reacción vacunal, por error en la dosis (se administró en el domicilio 7 ml en vez de 0,7 ml. El niño pesa 5,5 kg).

### Recomendaciones:

- ▶ Revisión exhaustiva de los tratamientos por parte de médicos, farmacéuticos y enfermería para filtrar al máximo posibles errores de dosificación.
- ▶ Revisar la dosis antes de proceder a su administración.
- ▶ Si se prescribe paracetamol, para administración por parte de los padres del paciente, hacer hincapié en la dosis a administrar. Informar sobre la calculadora de dosis pediátrica (<https://medicamentos.sanidadmadrid.org/MedicamentosPediatria/CalcularDosis.aspx>) existente en la web de la Comunidad de Madrid, para ratificar la dosis a administrar.

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



*"Siponimod está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9\*3/\*3 (0,3-0,4% de la población caucásica)".*

## USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

### *Instrucciones para la comunicación de incidencias de calidad de medicamentos de uso humano*

A los efectos de estas instrucciones, se entiende por incidencia de calidad tanto los defectos de calidad confirmados como las sospechas de defectos de calidad de medicamentos.

El sistema de comunicación y la información requerida será diferente en función de:

- Quién sea el notificante.
- El riesgo para la salud derivado del problema detectado.

#### **Comunicación por parte de particulares u otras entidades**

Las comunicaciones llevadas a cabo por hospitales, oficinas de farmacia, almacenes mayoristas, colegios oficiales de farmacéuticos, etc. se realizarán a través de las consejerías competentes en sanidad de las comunidades autónomas, de acuerdo con las competencias que ostentan y el procedimiento consensuado entre éstas y la AEMPS en el Comité Técnico de Inspección.

Los puntos de contacto para la comunicación de incidencias de calidad de las consejerías competentes en sanidad figuran en el anexo a estas instrucciones. Para Madrid:

Institución / Servicio: Área de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios

Dirección completa: C/ Espronceda 24. 28003 Madrid

Nº Teléfono: 913702822

e-mail: [redalertas@salud.madrid.org](mailto:redalertas@salud.madrid.org)

Únicamente cuando se considere que del problema detectado pudiera derivar un riesgo inminente y grave para la salud, estas comunicaciones se podrán realizar directamente a la AEMPS al buzón de correo [alertas.calidad@aemps.es](mailto:alertas.calidad@aemps.es).

La información a incluir en dicho correo será la siguiente:

- Descripción detallada del defecto de calidad incluyendo, cuando sea posible, fotos del mismo.

- Nombre completo del medicamento y su presentación, número de registro y código nacional.
- Lote afectado y fecha de caducidad.
- Identificación del notificante y teléfono de contacto.

Tras la evaluación de esta comunicación la AEMPS, si se concluyese que no existe un riesgo grave e inminente para la salud, indicará al notificante que debe realizar la comunicación a través de los puntos de contacto habilitados a tal efecto en su comunidad autónoma.

**En cualquiera de los casos, con el fin de no colapsar el buzón alertas.calidad@aemps.es, éste únicamente se debe utilizar para incidencias para las que exista sospecha razonable de riesgo grave para la salud.**

*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](mailto:ginapaola.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)*

