

Replanteamiento del uso de AINE en el dolor agudo precoz

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

- Anticuerpos anti-A β para el alzhéimer

ARTÍCULO

- Replanteamiento del uso de AINE en el dolor agudo precoz

FARMACOGENÉTICA

- Ajuste de dosis de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina según el genotipo de CYP2D6, CYP2C19 y CYP2B6

ENSAYOS CLÍNICOS

- ADAPTABLE - Dosificación de aspirina: un ensayo centrado en el paciente que evalúa los beneficios y la eficacia a largo plazo

FARMACOVIGILANCIA

- Valproato: evaluación de la exposición paterna y riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños
- Fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado: recordatorio sobre las restricciones de uso
- Minurin 0,1 mg/ml solución para pulverización nasal: riesgo potencial de arritmia y toxicidad reproductiva por la exposición al excipiente clorobutanol

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Metotrexato semanal 2,5 mg comprimidos
- Pautas especiales

CASO CLÍNICO

- Automedicación con metamizol, cuidado con los efectos secundarios

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
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 Rodríguez Lopez
MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:
Antía Gómez Fernández
Raúl Parra Garcés
Cristina Ramos del Moral
Fabio Mejías Fernández

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres
Marcos Navares Gómez

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez
Rebeca Manzanares López
DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y
SECRETARÍA:

María Fagoaga Torija

SERVICIO DE FARMACIA:

JEFE DEL SERVICIO:
Alberto Morell Baladrón
FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda
Amparo Ibáñez Zurriaga
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

Anticuerpos anti-A β para el alzhéimer

En 2020 escribí una reseña para esta sección de “Prescripción de Fármacos” (PdF) sobre terapia anti-amiloide beta (anti-A β) basada en anticuerpos monoclonales (AcM) para tratar la enfermedad de Alzheimer (EA). Hace unos meses, el Servicio de Neurología presentó el perfil de un nuevo AcM anti-A β en la Sesión Clínica General de los viernes. Es este un terreno movidizo, dados los resultados contradictorios de los ensayos clínicos (EECC) realizados con varios AcM. Algunos ejemplos retratan el frustrante panorama.

En 2014, la revista “The New England Journal of Medicine” (NEJM) publicó los datos negativos de los ensayos clínicos realizados con solanezumab. Sin embargo, el análisis posterior de ciertos subgrupos de pacientes reveló cierta eficacia; ello se acogió con noticias sensacionalistas (“el principio del fin del alzhéimer”) y la realización de nuevos ensayos clínicos con muestras más abultadas de pacientes. Los resultados fueron negativos.

Más lejos llegó el aducanumab, ya que llegó a aprobarse por la FDA (“Food and Drug Administration”, EEUU). En un primer análisis de los estudios “EMERGE” y “ENGAGE”, los resultados fueron negativos; por ello, en 2019 el laboratorio promotor comunicó la suspensión del desarrollo ulterior del AcM. De nuevo, el análisis posterior de subgrupos de pacientes sugería que la dosis más alta del AcM mostraba datos positivos en dos variables, la principal relacionada con la pérdida de memoria y la secundaria vinculada a una disminución de placas A β en cerebro. A pesar de la polémica que generó este subanálisis, la FDA aprobó por la vía rápida el aducanumab, acción que no secundó la EMA (“European Medicines Agency”). Tras unos meses de polémica, el promotor retiró el fármaco.

En enero de 2023, también por la vía rápida, la FDA aprobó el lecanemab. Esta decisión se fundamentó en ensayos clínicos que con el sugerente nombre de “CLARITY”, arrojaron los siguientes resultados en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) o con demencia tipo alzhéimer leve: enlentecimiento de la pérdida de memoria en un 27%, según la escala CDR-SB sobre cognición y función; ello se acompañó de una acusada reducción de placas A β cerebrales (medidas con PET). Estos resultados llevaron a la aprobación completa del lecanemab en julio de 2023 para tratar el DCL y el alzhéimer en estadio incipiente.

Por otra parte, la revista JAMA acaba de publicar este mismo agosto, un estudio de fase 3 (TRAILBLAZER-ALZ2) con el AcM donanemab, hecho en pacientes con deterioro cognitivo en fases tempranas (DCL o demencia leve). Los pacientes incluidos mostraron evidencia PET de patología A β y p-tau. En la escala iADRS de 144 puntos (cognición y función), tras 76 semanas de tratamiento, el grupo total de pacientes mostró una mejoría de 2,92 puntos. En el subgrupo de pacientes con sobrecarga de p-tau baja/media, la diferencia con placebo fue de 3,25 puntos. Tras 76 semanas de tratamiento, la eliminación de placas A β fue prácticamente completa. Esta mayor eficacia podría deberse a la unión del AcM a un epítipo piroglutamato N-terminal; otros AcM menos eficaces se unen a otras formas de agregados A β . El 24% de los pacientes tratados con donanemab sufrieron edema o derrame, en comparación con solo el 2,1% de los sujetos placebo; también fue notable el mayor riesgo de hemorragia en el grupo activo (31,4%) versus placebo (13,6%). Sin embargo, estas alteraciones tuvieron un carácter autolimitado y en general, se resolvieron bien.

Con los antecedentes del aducanumab primero y del lecanemab más recientemente, es verosímil que la FDA siga la misma pauta con el donanemab y lo apruebe. Si se consideran los cambios absolutos en las escalas de cognición-función (2-3 puntos), la mejoría asociada al tratamiento con AcM parece poco relevante desde la óptica clínica. Sin embargo, en el caso del donanemab, el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad en 3-6 meses podría ser relevante; ello sugiere que los pacientes podrían permanecer en la situación de DCL o demencia leve durante un periodo de tiempo significativamente mayor que los pacientes no tratados. Además, en el subgrupo de pacientes con p-tau bajo/medio, el 47% de ellos tratados

con donanemab podrían considerarse estables al año de tratamiento, un hito clínicamente relevante.

Desde una perspectiva patogénica de la EA, la observación de que el donanemab elimine por completo las placas A β , sin que se produzca una mejoría cognitiva más significativa, sugiere que la patología A β es solo una parte en el origen y progresión de la enfermedad. En este contexto, viene a cuento un comentario que hice en mi editorial publicado en PdF en 2020, que mencioné al principio y rezaba así: << *Hace unos años, la ADDF (del inglés, Alzheimer's Drug Discovery Foundation), decidió no financiar los EECC con moléculas cuyas dianas estuvieran relacionadas con el péptido amiloide beta (A β). Esta drástica decisión se tomó sobre la base del continuo fracaso de esa aproximación farmacoterápica. Ello ha generado dudas sobre el dogma A β -fosfotau-lesión neuronal. Sin embargo, los EECC con*

moléculas anti-A β continúan dominando el campo, particularmente con los anticuerpos monoclonales. Y ello a pesar de los datos negativos obtenidos con gantenerumab, crenezumab y solanezumab.>>

Los estudios de la última década con AcM anti-A β constituyen un avance lento, pero sostenido en el tiempo, que estimula a investigadores, enfermos y familiares. Pero siguen generando dudas, como se refleja en el escepticismo de la EMA, que no ha apostado hasta ahora por el uso de esa medicación en Europa. Y es que, aparte de las dudas sobre su impacto clínico, surgen otras de calado como los precios desorbitados de los AcM. Sin olvidar el riesgo de edema, derrame, hemorragia cerebral o cambios en el volumen de ciertas áreas cerebrales. Los efectos adversos graves son limitados, pero han ocasionado algunas muertes en los EECC (2-3%).

Si hay algo más que la patología A β , cabe preguntarse por otras dianas susceptibles de futuros tratamientos farmacológicos con pequeñas moléculas. Al menos 30 de esas dianas se encuentran actualmente en distintas fases de más de un centenar de ensayos clínicos. Quizás el quid de la cuestión reside en la combinación de fármacos que actúen en dianas complementarias, relacionadas con las múltiples vías de señalización intracelular que conducen a la muerte de la neurona. ¿Y no es cierto que la combinación de fármacos ha tenido un éxito impresionante en el tratamiento de múltiples enfermedades crónicas? Pensemos en el cáncer, la hipertensión arterial, el sida, la insuficiencia cardíaca o la diabetes, entre otras muchas patologías. ¿Por qué no en el alzhéimer?

Antonio G. GARCÍA

Médico y farmacólogo clínico

ARTÍCULO

Replanteamiento del uso de AINE en el dolor agudo precoz

Raúl PARRA GARCES

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa

Resumen

Aquí se comenta un artículo (1) que analiza el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el dolor agudo precoz y propone alternativas a su uso. Destaca estudios recientes que sugieren que los AINE pueden prolongar el dolor y la inflamación, así como retrasar su resolución. El artículo explora el papel de los prostanoideos, en concreto de la prostaglandina E₂ (PGE₂), en los procesos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios en el daño tisular agudo. Se destaca la importancia de la PGE₂ en la resolución de la inflamación mediada por neutrófilos y sus efectos sobre diversos receptores.

El artículo sugiere que los AINE, al suprimir la síntesis de PGE₂, pueden interferir en la resolución de la inflamación, lo que puede conducir a un dolor prolongado y crónico. Para abordar esta cuestión, el artículo propone sustituir el tratamiento con AINE en el dolor agudo temprano por analgésicos alternativos que no influyan en los procesos inflamatorios. Se recomienda utilizar paracetamol, dipirona, opiáceos y blo-

queantes de los canales de sodio en función de la gravedad del dolor. Además, se destaca la necesidad de más investigación y de enfoques personalizados en el tratamiento del dolor para optimizar los resultados terapéuticos.

Introducción

El dolor es uno de los signos cardinales de la inflamación. Protege a las partes del cuerpo afectadas durante la inflamación aumentando la sensibilidad sensorial y evitando la exposición prolongada al estímulo nocivo. Pero, al igual que la inflamación, el dolor puede perder su potencial protector y pasar a ser crónico. De hecho, se cree que aproximadamente el 20% de la población global sufre de dolor crónico (2).

Los AINE son los fármacos más utilizados para el tratamiento del dolor leve a moderado, ya sea por automedicación como medicamentos de venta libre, o por prescripción facultativa. La eficacia analgésica de los AINE es alta en comparación con otros fármacos. Sin embargo, a pesar de su eficacia en el tratamiento del dolor inflamatorio, los

AINE pueden causar diversos efectos secundarios, que afectan principalmente a los sistemas gastrointestinal, cardiovascular y renal.

Sin embargo, varios estudios recientes demuestran que los AINE también pueden aumentar el dolor y la inflamación a largo plazo. El inicio muy precoz de estos fármacos parece que tiene el potencial de perturbar los mecanismos que tienen lugar al inicio de la inflamación, prolongando en el tiempo el ambiente proinflamatorio y el dolor, así como retrasar su resolución adecuada.

Revisión de la literatura

Los AINE ejercen sus efectos analgésicos mediante la inhibición de las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2 (PTGS en la figura 1), limitando así la síntesis de prostanoideos. Los productos de la COX, la prostaglandina E₂ (PGE₂) y prostaglandina I₂ (PGI₂) sensibilizan los nociceptores activando sus receptores EP e IP, lo que conduce a la fosforilación dependiente de la PKA de los canales neuronales, como el canal del receptor transitorio potencial vanilloide

1 (TRPV1). Asimismo, los prostanooides pueden aumentar la actividad de canales de sodio Na (3), lo que puede incrementar la actividad neuronal y provocar hipersensibilidad mecánica y térmica durante el dolor inflamatorio. La inhibición de la síntesis de PGE₂ y PGI₂ con AINE impide la activación de sus receptores, lo que reduce la hipersensibilidad mecánica y térmica durante el dolor inflamatorio (4).

En la inflamación temprana, los prostanooides son sintetizados y liberados por los neutrófilos y macrófagos invasores. Durante esta fase, los prostanooides ejercen sus funciones proalgésicas. Sin embargo, estos prostanooides también parecen mediar en la resolución de la inflamación (6). Estas observaciones cuestionan el concepto de que la PGE₂ en particular sea un mediador lipídico estrictamente proinflamatorio y proalgésico, destacando su papel en los procesos inflamatorios tempranos que desencadenan la resolución de la inflamación.

Esto se ha confirmado en modelos preclínicos de dolor que demuestran que el tratamiento con el AINE diclofenaco, pero no con otros analgésicos concomitantes como la gabapentina, la lidocaína o la morfina, prolonga en gran medida la duración de la hipersensibilidad mecánica en modelos musculares de dolor inflamatorio y neuropático. Este proceso parece depender de la actividad de los neutrófilos (11).

Las células inmunitarias tisulares (macrófagos, MF) reconocen una

agresión inflamatoria (Figura 2). Tras la estimulación inflamatoria, inducen COX-2, lo que provoca un aumento de la síntesis de PGE₂. A continuación, la PGE₂ contribuye al reclutamiento de neutrófilos (PMN), que actúan como primera línea de defensa para eliminar el estímulo patógeno. Ya en esta fase temprana del proceso inflamatorio, la PGE₂ inicia la producción de mediadores pro-resolución especializados como lipoxinas, resolvinas, maresinas y protectinas. A los neutrófilos les siguen rápidamente los monocitos (MO), facilitados de nuevo por la PGE₂, que al infiltrarse en el tejido afectado se diferencian en MF proinflamatoriamente activados y liberan citocinas y quimioquinas, así como más PGE₂. Además, se inducen mediadores antiinflamatorios (IL-10) que limitan la intensidad de las reacciones inflamatorias. Dentro del nicho inflamatorio, los neutrófilos activados sufren rápidamente la muerte celular apoptótica, lo que provoca un cambio en los MF hacia un fenotipo de resolución. Las células apoptóticas liberan además esfingosina-1-fosfato (S1P), que aumenta de nuevo la producción de PGE₂ (6).

En el contexto de la neuroinflamación y el dolor persistente, la activación de los receptores EP2 y EP4 en la microglía espinal mediante PGE₂ redujo la secreción de citocinas proinflamatorias en un modelo preclínico de neuroinflamación. Los niveles de expresión de estos receptores aumentan durante la neuroinflamación, por lo que su activación por la PGE₂ desencadena un bucle de retroalimentación negativa

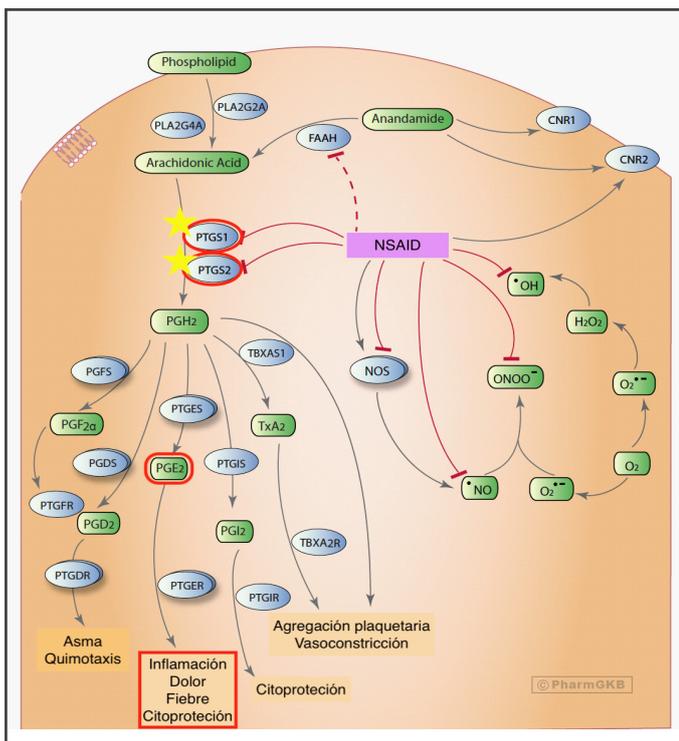
para reducir la inflamación y promover la resolución (7). El bloqueo de la síntesis de PGE₂, por ejemplo con AINE, suprimiría esta vía, prolongaría la neuroinflamación y aumentaría el riesgo de dolor crónico.

Conclusión

En el contexto del dolor, las observaciones mencionadas implican que la interferencia de los AINE en la síntesis de prostanooides en el dolor agudo temprano, cuando la inflamación acaba de empezar, puede prolongar el dolor y aumentar el riesgo de desarrollar dolor crónico. Como consecuencia clínica, podría ser útil tratar el dolor temprano con fármacos que no influyan en la migración de neutrófilos.

Esto puede conseguirse sustituyendo los AINE y otros antiinflamatorios por analgésicos puros que no afecten a los procesos inflamatorios. Por lo tanto, para el tratamiento del dolor agudo precoz, los autores sugieren considerar la posibilidad de sustituir los AINE por paracetamol para dolor leve, por metamizol para el dolor moderado y por un opiáceo para el dolor intenso, así como por bloqueantes de los canales de sodio para la anestesia local (Figura 3).

En fases posteriores de la inflamación aguda, los AINE pueden utilizarse para reducir la hiperalgesia inflamatoria, pero deben reducirse lentamente para permitir la resolución adecuada de la inflamación y el dolor inflamatorio.



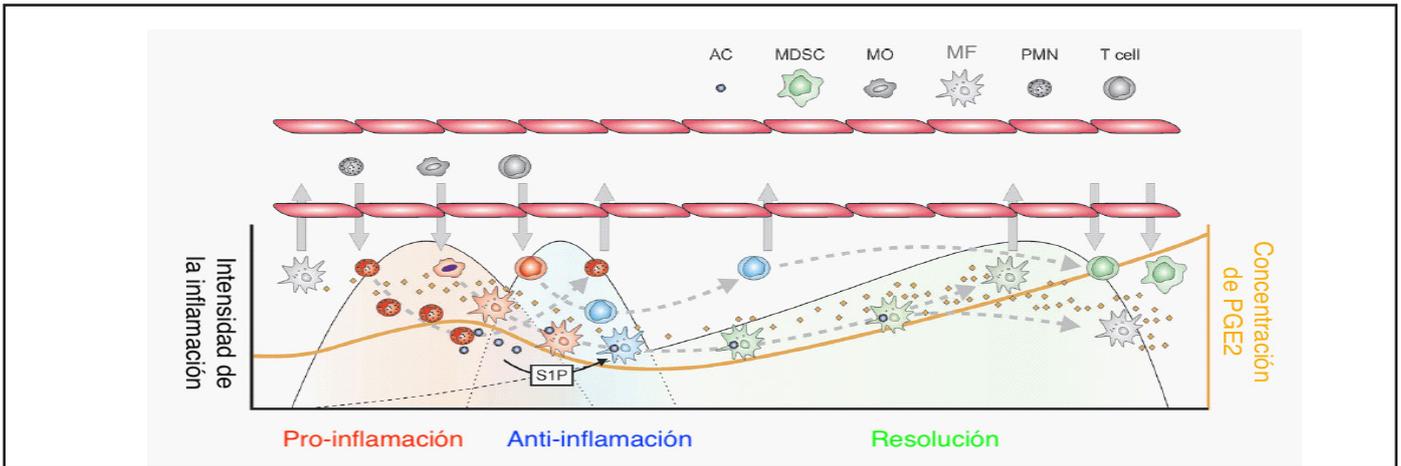


Figura 2. Durante la inflamación, los niveles de PGE₂ aumentan de forma transitoria en la fase inflamatoria aguda. Tras un descenso durante la fase antiinflamatoria y la fase de resolución temprana, la PGE₂ tiende a aumentar de nuevo durante el progreso de la resolución, alcanzando los niveles más altos en la fase de posresolución. AC: células apoptóticas; MF: macrófagos; MDSC: células supresoras derivadas de mieloides; MO: monocitos; PMN: neutrófilos; células T; las flechas indican infiltración/migración. Extraído y adaptado de (6).

Comentario

Parece complicado, en diversos contextos clínicos, determinar con precisión el inicio de la inflamación antes de cambiar los analgésicos según el programa de tratamiento sugerido por los autores. Ellos mismo reconocen esta dificultad al plantear que se necesitarían concentraciones umbral precisas de prostanoideos y proporciones de neutrófilos y macrófagos para poder tomar decisiones terapéuticas. Es de esperar que para la mayoría de los pacientes ambulatorios es difícil obtener muestras de tejido inflamado o fluido que contenga poblaciones representativas de células inmunitarias y mediadores, necesarios para un análisis preciso.

Cabe mencionar que las opciones de tratamiento alternativas sugeridas anteriormente también tienen sus propios riesgos y efectos secundarios. Por ejemplo, las dosis altas de paracetamol se pueden asociar a toxicidad hepática (8) o el metamizol puede causar agranulocitosis (9). Además, el uso de opiáceos puede provocar, paradójicamente, hiperalgesia inducida por opiáceos (10), depresión respiratoria, o dependencia. Estos efectos exigen una evaluación racional del uso de analgésicos en el contexto clínico individual, particularmente en el caso de los pacientes ambulatorios.

Los autores de este artículo reconocen las limitaciones y los retos asociados a la determinación del momento óptimo para las intervenciones terapéuticas y subrayan la importancia de investigación adicional para mejorar las estrategias de tratamiento del dolor. Las sugerencias para futuros estudios, como los ensayos sobre el tratamiento del dolor postoperatorio y el análisis multiómico, buscan abordar la complejidad del dolor y su resolución, así como su aplicación en la práctica clínica.

En general, el artículo ofrece ideas valiosas para reconsiderar el uso generalizado de los AINE, proponiendo la adopción de un enfoque más personalizado del tratamiento del dolor.

Los autores de este artículo reconocen las limitaciones y los retos asociados

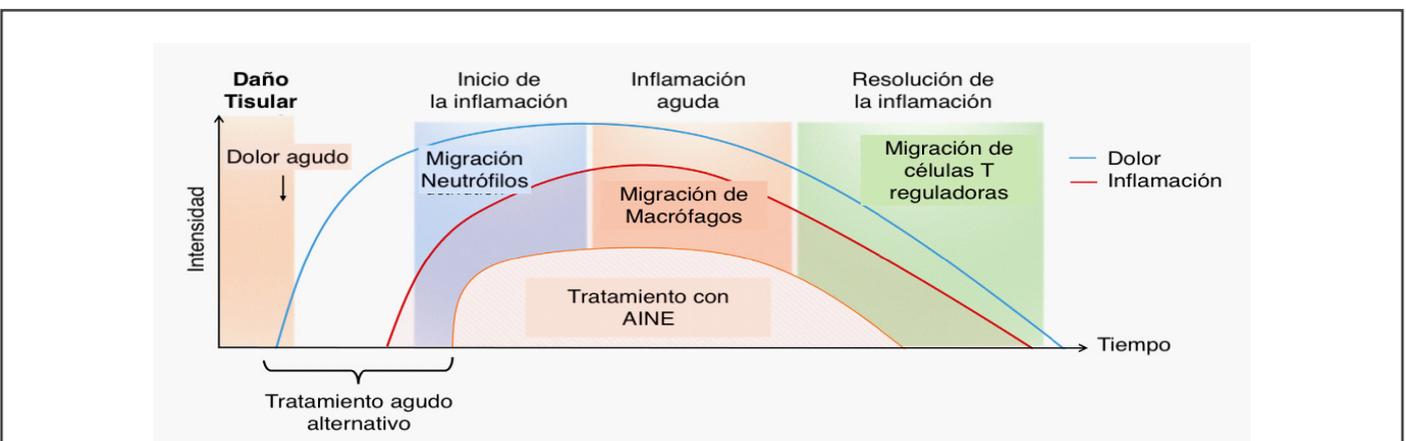


Figura 3. Esquema terapéutico sugerido para la sustitución de AINE en el dolor agudo precoz. Los AINE podrían sustituirse por paracetamol para el dolor leve, por dipirona (metamizol) para el dolor moderado y por un opiáceo para el dolor intenso, así como por bloqueantes de los canales de sodio para la anestesia local que permita la migración y activación de los neutrófilos. El uso de AINE debe limitarse a la fase inflamatoria aguda y disminuirse lentamente en la fase de resolución. Abreviaturas: AINE, antiinflamatorio no esteroideo. Extraído y adaptado de (1).

REFERENCIAS

1. Sisignano M, Geisslinger G. Rethinking the use of NSAIDs in early acute pain. Trends Pharmacol Sci. 2023 Apr;44(4):193-195. doi: 10.1016/j.tips.2023.01.001. Epub 2023 Jan 26. PMID: 36707386.
2. Cohen, S.P. et al. (2021) Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. Lancet 397, 2082–2097.
3. Rush, A.M. and Waxman, S.G. (2004) PGE2 increases the tetrodotoxin-resistant Nav1.9 sodium current in mouse DRG neurons via G-proteins. Brain Res. 1023, 264–271.
4. Loynes, C.A. et al. (2018) PGE(2) production at sites of tissue injury promotes an anti-inflammatory neutrophil phenotype and determines the outcome of inflammation resolution in vivo. Sci. Adv. 4, eaar8320
5. PharmGKB summary: ibuprofen pathways. Pharmacogenetics and genomics. 2015. Mazaleuskaya Liudmila L, Theken Katherine N, Gong Li, Thom Caroline F, FitzGerald Garrett A, Altman Russ B and Klein Teri E. PMID: PMCID: DOI:10.1097/FPC.0000000000000113.
6. Schmid, T. and Brune, B. (2021) Prostanoids and resolution of inflammation - beyond the lipid-mediator class switch. Front. Immunol. 12, 714042.
7. Brenneis, C. et al. (2011) Anti-inflammatory role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in a model of neuroinflammation. J. Biol. Chem. 286, 2331–2342.
8. Yan, M. et al. (2018) Mechanisms of acetaminophen induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. Redox Biol. 17, 274–283.
9. Hoffmann, F. et al. (2020) Agranulocytosis attributed to metamizole: an analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 126, 116–125.
10. Colvin, L.A. et al. (2019) Perioperative opioid analgesia when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. Lancet 393, 1558–1568.
11. Parisien, M. et al. (2022) Acute inflammatory response via neutrophil activation protects against the development of chronic pain. Sci. Transl. Med. 14, eabj9954.

FARMACOGENÉTICA

Ajuste de dosis de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina según el genotipo de CYP2D6, CYP2C19 y CYP2B6

Andrea RODRÍGUEZ LÓPEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

En este trabajo se recopila la información de la guía clínica del CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) para el ajuste de dosis de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) de acuerdo con los polimorfismos de los genes de enzimas metabolizadoras CYP2D6, CYP2C19 y CYP2B6 (1).

Los IRS incluyen los siguientes grupos de fármacos antidepresivos (1):

- Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como por ejemplo, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina y sertralina.
- Los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), como por ejemplo la venlafaxina.
- Los moduladores de serotonina con propiedades similares a los ISRS, como por ejemplo la vortioxetina.

Los ISRS y los IRSN son la primera opción de tratamiento para el trastorno depresivo mayor y la ansiedad, aunque también se utilizan para tratar otros trastornos psiquiátricos. Los moduladores de serotonina con propiedades similares a los ISRS son los antidepresivos de aparición más recientes para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Aunque estos fármacos presentan propiedades farmacocinéticas diferentes, todos tienen en común que son inhibidores de la recaptación de

serotonina, incrementando la actividad serotoninérgica al disminuir la recaptación presináptica de la serotonina. Los efectos adversos más comunes inducidos por estos fármacos incluyen: efectos sobre el sistema nervioso central (ej. insomnio, cefalea), disfunción gastrointestinal y disfunción sexual. Efectos adversos graves, como el síndrome serotoninérgico y las arritmias causadas por la prolongación del QT, se asocian con algunos ISRS (2)(3).

Los polimorfismos en los genes CYP2D6, CYP2C19 y CYP2B6 pueden influir en el metabolismo de los IRS, afectando a la eficacia y seguridad de los mismos (1).

GENES

El gen **CYP2D6** es extremadamente polimórfico, presenta alrededor de 160 variantes y subvariantes alélicas conocidas (4). Sus alelos se clasifican en los siguientes grupos funcionales:

- Alelos con función normal (ej. CYP2D6*1 y *2).
- Alelos con función reducida (ej. CYP2D6*9, *10 y *41).
- Alelos con pérdida completa de función (ej. CYP2D6*3, *4, *5 y *6).

Por otro lado, este gen está sujeto a variaciones en el número de copias, debidas a delecciones y multiplicaciones; la delección se representa con el alelo CYP2D6*5 y las multiplicaciones

con “xN”, donde N es el número de copias. Los alelos que portan dos o más copias del gen de función normal se clasifican como alelos de función aumentada (5).

La combinación de los alelos heredados determina el diplotipo de un individuo, el cual se traduce en un fenotipo metabolizador en base a la asignación de una puntuación de actividad (AS, “Activity score”); 1 para alelos con función normal, 0.25 o 0.5 para alelos con función reducida y 0 para alelos con pérdida completa de función. De esta manera determinamos si un individuo es metabolizador ultrarrápido (UM), AS>2.25; metabolizador normal (NM) cuando su AS se encuentra entre 1.25 y 2.25; metabolizador intermedio (IM), cuando su AS se encuentra entre 0 y 1.25; o metabolizador lento (PM, del inglés Poor Metabolizer), AS=0 (6). Por ejemplo, un individuo *4/*10 tendría un AS=0+0.25=0.25, siendo por lo tanto metabolizador intermedio.

El gen **CYP2C19**, al igual que el CYP2D6, es muy polimórfico, incluyendo unas 35 variantes y subvariantes alélicas conocidas. Sus alelos se clasifican en los siguientes grupos funcionales:

- Alelos con función normal (ej. CYP2C19*1 y *11).
- Alelos con función reducida (ej. CYP2C19*9).

- Alelos con pérdida completa de función (ej. *CYP2C19**2 y *3).
- Alelos con incremento de función (ej. *CYP2C19**17).

En nuestra población, la mayoría de individuos portan los alelos *1, *2 o *17 (7).

Para determinar el fenotipo metabolizador de un individuo nos basamos en la función de los alelos que porta; UM= dos alelos con incremento de función; metabolizador rápido (RM)= un alelo con función normal y uno con incremento de función; NM= dos alelos con función normal; IM= un alelo con función normal y uno con pérdida completa de función o uno con pérdida completa de función y uno con incremento de función; y PM= dos alelos con pérdida completa de función. Disponemos de información limitada sobre los alelos de función reducida, por lo que los individuos que portan un alelo de función normal y uno de función reducida o uno de incremento de función y uno de función reducida o dos de función reducida se clasifican como posible metabolizador intermedio; aquellos individuos que portan un alelo de pérdida completa de función y uno de función reducida, se clasifican como posible metabolizador lento (7). Por ejemplo, un individuo *1/*17 sería metabolizador rápido ya que porta un alelo con función normal y otro alelo con incremento de función.

El gen *CYP2B6*, al igual que los anteriores, es muy polimórfico, incluye unas 38 variantes y subvariantes alélicas conocidas (8). Sus alelos se clasifican en los siguientes grupos funcionales:

- Alelos con función normal (ej. *CYP2B6**1).
- Alelos con función reducida (ej. *CYP2B6**6 y *9).
- Alelos con pérdida completa de función (ej. *CYP2B6**18).
- Alelos con incremento de función (ej. *CYP2B6**4).

Como ocurría con *CYP2C19*, el fenotipo metabolizador de *CYP2B6* se basa en la función de los alelos que porta; UM= dos alelos con incremento de función; RM= un alelo con función normal y uno con incremento de función; NM= dos alelos con función normal; IM= un alelo con función normal y uno con fun-

ción reducida, o uno con función normal y uno con pérdida completa de función, o uno con incremento de función y uno con pérdida completa de función, o uno con incremento de función y uno con función reducida; y PM= dos alelos con función reducida, o dos alelos con pérdida completa de función, o un alelo con función reducida y uno con pérdida completa de función (8). Por ejemplo, un individuo *1/*6 sería metabolizador intermedio ya que porta un alelo con función normal y otro alelo con función reducida.

RECOMENDACIONES

Las diferencias interindividuales en los valores de los parámetros farmacocinéticos y en el resultado del tratamiento con IRS se asocian con polimorfismos de los genes *CYP2D6*, *CYP2C19* y *CYP2B6*. Además, en todos los casos debemos tener en cuenta las interacciones farmacológicas y otras características del paciente (ej. edad, función renal o función hepática) a la hora de considerar un tratamiento alternativo. En este trabajo se recogen las recomendaciones para el ajuste de dosis de los siguientes IRS (1):

- **Paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina y vortioxetina**, sus recomendaciones se basan en los polimorfismos de *CYP2D6*. Las recomendaciones para el ajuste de dosis de la paroxetina, la fluvoxamina y la vortioxetina quedan recogidas en la Tabla 1. En cuanto a la **venlafaxina** (no incluida en la Tabla 1), los NM, presentan un metabolismo normal del fármaco, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis inicial recomendada; los PM, presentan una reducción del metabolismo de la venlafaxina al metabolito activo (desvenlafaxina) comparado con los NM, el impacto clínico no está claro, pero sí se ha asociado el fenotipo PM con la presencia de efectos adversos, por lo que se debe considerar el uso de un fármaco alternativo que no sea metabolizado por *CYP2D6*, como por ejemplo el citalopram; en cuanto a los UM y los IM, no hay recomendaciones en el ajuste de dosis ya que no hay suficientes evidencias que muestren el impacto de dichos fenotipos en la eficacia o la aparición de efectos secundarios.
- **Citalopram y escitalopram**, sus recomendaciones se basan en los polimorfismos de *CYP2C19*. Las recomendaciones para el ajuste de

dosis de dichos fármacos quedan recogidas en la **Tabla 2**.

- **Sertralina**, sus recomendaciones se basan en los polimorfismos de *CYP2C19* y *CYP2B6*. Los UM y RM para *CYP2C19*, presentan un pequeño incremento del metabolismo a compuestos menos activos en comparación con los NM, los cuales presentan un metabolismo normal. En cambio, los IM y los posibles IM, presentan una reducción del metabolismo a compuestos menos activos en comparación con los NM. Y los posibles PM y los PM presentan una mayor reducción del metabolismo, lo que implica una mayor concentración plasmática de fármaco, incrementando así la probabilidad de efectos secundarios. En cuanto a los UM y RM para *CYP2B6*, ambos experimentan un incremento del metabolismo (siendo mayor en los UM) a compuestos menos activos en comparación con los NM, los cuales presentan un metabolismo normal. Por el contrario, los IM y PM, presentan una reducción del metabolismo (mayor en los PM) a compuestos menos activos en comparación con los NM, lo que implica una mayor concentración plasmática de fármaco, incrementando así la probabilidad de efectos secundarios. Las recomendaciones para el ajuste de dosis de la sertralina quedan recogidas en la **Tabla 3**.

CONCLUSIÓN

Disponer del genotipo de *CYP2D6*, *CYP2C19* y *CYP2B6* para guiar el tratamiento del trastorno depresivo mayor con IRS, podría traducirse en una mejor respuesta al mismo, así como la disminución en la aparición de efectos secundarios, lo cual supondría un gran beneficio para el paciente.

El Servicio de Farmacología Clínica de nuestro hospital realiza un perfil farmacogenético de neuropsiquiatría, en el cual se realiza la determinación de estos genotipos, obteniéndose un informe con todas las recomendaciones explicadas en este trabajo, así como para otros fármacos interesantes en pacientes de esta especialidad, como pueden ser: los antidepresivos tricíclicos, el aripiprazol, el haloperidol, la risperidona o el siponimod.

Tabla 1. Recomendaciones en el ajuste de dosis de la paroxetina, la fluvoxamina y la vortioxetina basadas en el fenotipo de CYP2D6.

Fenotipo	Implicación	Recomendación terapéutica
Metabolizador ultrarrápido	Incremento del metabolismo del fármaco a compuestos menos activos en comparación con los NM, lo que da lugar a menores concentraciones plasmáticas de fármaco, disminuyendo la probabilidad de obtener un beneficio clínico (preferido a la paroxetina y vortioxetina, pero no hay datos disponibles para la fluvoxamina).	Paroxetina y vortioxetina: seleccionar un <u>fármaco alternativo</u> que no sea metabolizado por CYP2D6 (ej. citalopram o escitalopram). Si es necesario el uso de vortioxetina , iniciar tratamiento con la dosis inicial recomendada, monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco; incrementar en un 50% o más la dosis de mantenimiento si es necesario para su eficacia.
Metabolizador normal	Metabolismo normal.	Iniciar tratamiento con la <u>dosis inicial recomendada</u> .
Metabolizador intermedio	Reducción del metabolismo en comparación con los NM, lo que da lugar a mayores concentraciones plasmáticas de fármaco, incrementando así la probabilidad de efectos secundarios.	Paroxetina: considerar una <u>dosis inicial más baja y una monitorización</u> más estrecha de los niveles plasmáticos del fármaco. Fluvoxamina y vortioxetina: Iniciar tratamiento con la <u>dosis inicial recomendada</u> .
Metabolizador lento	Importante reducción del metabolismo en comparación con los NM, lo que da lugar a mayores concentraciones plasmáticas de fármaco, incrementando así la probabilidad de efectos secundarios.	Paroxetina: considerar una <u>reducción del 50%</u> de dosis inicial recomendada, un programa de ajuste de dosis más lento y un <u>50% menos de la dosis de mantenimiento</u> en comparación con los NM. Fluvoxamina: considerar una <u>reducción del 25-50%</u> de la dosis inicial recomendada y <u>monitorizar</u> los niveles plasmáticos del fármaco para guiar el ajuste de dosis, o <u>considerar el uso de un fármaco alternativo</u> que no sea metabolizado por CYP2D6. Vortioxetina: <u>iniciar con un 50%</u> de la dosis inicial recomendada y considerar aumentar hasta el máximo de la dosis recomendada (10 mg/día) o considerar <u>el uso de un fármaco alternativo</u> que no sea metabolizado por CYP2D6.

Tabla 2. Recomendaciones en el ajuste de dosis del citalopram y escitalopram basadas en el fenotipo de CYP2C19.

Fenotipo	Implicación	Recomendación terapéutica
Metabolizador ultrarrápido	Incremento del metabolismo del fármaco a compuestos menos activos en comparación con los RM y los NM, lo que da lugar a menores concentraciones plasmáticas de fármaco, disminuyendo la probabilidad de obtener un beneficio clínico.	Considerar un <u>fármaco alternativo</u> que no sea metabolizado por CYP2C19 (ej. paroxetina). Si es necesario el uso de estos fármacos y la eficacia no es adecuada a la dosis de mantenimiento recomendada, considerar la posibilidad de aumentar la dosis.
Metabolizador rápido	Incremento del metabolismo del fármaco a compuestos menos activos en comparación con los NM, lo que da lugar a menores concentraciones plasmáticas de fármaco, disminuyendo la probabilidad de obtener un beneficio clínico.	Iniciar tratamiento con la <u>dosis inicial recomendada</u> . Si el paciente no responde adecuadamente a la dosis de mantenimiento, considerar aumentarla o cambiar a un <u>fármaco alternativo</u> que no sea metabolizado por CYP2C19.
Metabolizador normal	Metabolismo normal.	Iniciar tratamiento con la <u>dosis inicial recomendada</u> .
Metabolizador intermedio / Posible metabolizador intermedio	Reducción del metabolismo en comparación con los NM, lo que da lugar a mayores concentraciones plasmáticas de fármaco, incrementando así la probabilidad de efectos secundarios.	Iniciar tratamiento con la <u>dosis inicial recomendada</u> . Considerar una <u>dosis de mantenimiento más baja y una monitorización</u> más estrecha de los niveles plasmáticos del fármaco.
Posible metabolizador lento / Metabolizador lento	Reducción del metabolismo en comparación con los NM y los IM, lo que da lugar a mayores concentraciones plasmáticas de fármaco, incrementando así la probabilidad de efectos secundarios.	<u>Considerar el uso de un fármaco alternativo</u> que no sea metabolizado por CYP2C19. Si es necesario el uso de estos fármacos, considerar una dosis inicial más baja, <u>una monitorización</u> más estrecha de los niveles plasmáticos del fármaco y una reducción del 50% de la dosis de mantenimiento recomendada comparada con los NM. Hay que tener en cuenta que la dosis máxima recomendada de citalopram para los PM es de 20 mg/día.

Tabla 3. Recomendaciones en el ajuste de dosis de la sertralina basadas en el fenotipo de CYP2C19 y CYP2B6.

Fenotipo	CYP2B6 UM o RM	CYP2B6 NM	CYP2B6 IM	CYP2B6 PM
CYP2C19 UM o RM	Iniciar tratamiento con la <u>dosis inicial recomendada</u> . Si el paciente no responde adecuadamente a la dosis de mantenimiento, considerar aumentarla o cambiar a un <u>fármaco alternativo</u> que no sea metabolizado por CYP2C19 o CYP2B6 (ej. paroxetina).	Iniciar tratamiento con la <u>dosis inicial recomendada</u> .	Iniciar tratamiento con la <u>dosis inicial recomendada</u> .	Iniciar tratamiento con la <u>dosis inicial recomendada</u> .
CYP2C19 NM	Iniciar tratamiento con la <u>dosis inicial recomendada</u> .	Iniciar tratamiento con la <u>dosis inicial recomendada</u> .	Iniciar tratamiento con la <u>dosis inicial recomendada</u> . Considerar una <u>dosis de mantenimiento más baja y una monitorización</u> más estrecha de los niveles plasmáticos del fármaco.	Considerar una dosis inicial más baja, <u>una monitorización</u> más estrecha de los niveles plasmáticos del fármaco y una reducción del 25% de la dosis de mantenimiento recomendada; o cambiar a un <u>fármaco alternativo</u> que no sea metabolizado por CYP2B6 (ej. citalopram).
CYP2C19 IM o posible IM	Iniciar tratamiento con la <u>dosis inicial recomendada</u> .	Iniciar tratamiento con la <u>dosis inicial recomendada</u> . Considerar una <u>dosis de mantenimiento más baja y una monitorización</u> más estrecha de los niveles plasmáticos del fármaco.	Iniciar tratamiento con la <u>dosis inicial recomendada</u> . Considerar una <u>dosis de mantenimiento más baja en comparación con los NM y una monitorización</u> más estrecha de los niveles plasmáticos del fármaco.	Considerar una dosis inicial más baja, <u>una monitorización</u> más estrecha de los niveles plasmáticos del fármaco y una reducción del 50% de la dosis de mantenimiento recomendada.
CYP2C19 PM o posible PM	Considerar una dosis inicial más baja, <u>una monitorización</u> más estrecha de los niveles plasmáticos del fármaco y una reducción del 50% de la dosis de mantenimiento recomendada; o cambiar a un <u>fármaco alternativo</u> que no sea metabolizado por CYP2C19 (ej. paroxetina).	Considerar una dosis inicial más baja, <u>una monitorización</u> más estrecha de los niveles plasmáticos del fármaco y una reducción del 50% de la dosis de mantenimiento recomendada; o cambiar a un <u>fármaco alternativo</u> que no sea metabolizado por CYP2C19.	Considerar una dosis inicial más baja, <u>una monitorización</u> más estrecha de los niveles plasmáticos del fármaco y una reducción del 50% de la dosis de mantenimiento recomendada; o cambiar a un <u>fármaco alternativo</u> que no sea metabolizado por CYP2C19.	Seleccionar un <u>fármaco alternativo</u> que no sea metabolizado por CYP2C19 o CYP2B6.

REFERENCIAS

1. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR et al. (2023) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. Clin. Pharmacol. Ther. 114(1):51-68 doi: 10.1002/cpt.2903.
2. Bartlett D. (2017) Drug-Induced Serotonin Syndrome. Crit Care Nurse. 37(1):49-54. doi: 10.4037/ccn2017169.
3. Funk KA & Bostwick JR (2013) A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. Ann. Pharmacother. 47, 1330–1341. doi: 10.1177/1060028013501994
4. Tablas de información específicas de genes PharmGKB. Disponibles en: <https://www.pharmgkb.org/page/pgxGeneRef> Consultadas en junio del 2023.
5. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. (2021) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. Clin. Pharmacol. Ther. 110(4):888-896. doi: 10.1002/cpt.2149.
6. Nofziger C, Turner AJ, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Agúndez JAG, Black JL, et al. (2020) PharmVar GeneFocus: CYP2D6. Clin. Pharmacol. Ther. 107(1):154-170. doi: 10.1002/cpt.1643.
7. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. (2022). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update. Clin. Pharmacol. Ther. 112, 959–967. doi: 10.1002/cpt.2526
8. Desta Z, Gammal RS, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gaur AH, Sukasem C, et al. (2019) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2B6 and Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy. Clin. Pharmacol. Ther. 106(4):726-733. doi: 10.1002/cpt.1477.



"Disponer del genotipo de CYP2D6 y CYP2C19 puede ser útil antes de iniciar el tratamiento con antidepresivos tricíclicos".

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

ADAPTABLE - Dosificación de aspirina: un ensayo centrado en el paciente que evalúa los beneficios y la eficacia a largo plazo

Celia AGUILAR MARTÍNEZ, Alicia CAÑIZARES FUNES, María Jesús FERNÁNDEZ MORENO, Sofía VIEIRA GUERRA
Facultad de Medicina, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid

Jones WS, Mulder H, Wruck LM, Pencina MJ, Kripalani S, et al. ADAPTABLE Team.

Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease.

N Engl J Med 2021; 384 (21): 1981-90.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (ASCVD) es de las principales causas de muerte en la mayoría de los países desarrollados, y durante más de 40 años, la aspirina ha sido una terapia usada tanto en prevención primaria como secundaria, aunque actualmente su uso se limita a esta última.

Aun siendo claros los resultados de los ensayos clínicos con respecto a la eficacia de la aspirina para la reducción de eventos vasculares graves (incluidos accidentes cerebrovasculares [ACV] y eventos coronarios), debido a la falta relativa de datos sobre la dosis óptima para equilibrar los beneficios frente a los riesgos conocidos de hemorragia, persistía la incertidumbre de qué dosis se debía recetar. Este problema no es tan evidente en España, ya que las guías clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) brindan una recomendación definitiva para dosis bajas de aspirina (75 mg-100 mg) en pacientes con ASCVD. Sin embargo, las guías clínicas del American College of Cardiology-American Heart Association (ACC-AHA) no brindan recomendaciones definitivas sobre la dosis de aspirina para pacientes con ASCVD, recetándose dosis variables desde 81 mg a 325 mg de aspirina diarios.

Dada la prevalencia de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y el impacto que pueden presentar tanto para la salud pública como para los pacientes, se lleva a cabo el estudio ADAPTABLE, un ensayo clínico controlado, aleatorizado, pragmático, no enmascarado, para comparar la eficacia y seguridad del tratamiento con aspirina en dosis bajas (81 mg) y altas (325 mg). Es el ensayo de dosificación de aspirina más grande realizado en

entornos clínicos y de atención de la práctica clínica diaria, y el primer ensayo controlado aleatorio realizado con PCORnet®, la Red Nacional de Investigación Clínica Centrada en el Paciente.

MÉTODOS

Objetivos

El objetivo de efectividad se evaluó mediante la variable primaria, compuesta por muerte por cualquier causa, hospitalización por infarto de miocardio u hospitalización por ACV; y mediante las variables de efectividad secundarias, que incluyeron la revascularización coronaria (intervención coronaria percutánea o injerto de derivación de la arteria coronaria), los componentes individuales del resultado primario y la hospitalización por accidente isquémico transitorio. Finalmente, el objetivo de seguridad se determinó por la variable de seguridad definida como hospitalización por hemorragia mayor asociada a una transfusión de hemoderivados.

Diseño del estudio

El ensayo se realizó en 40 centros y, haciendo uso de registros electrónicos de salud, se identificaron los pacientes elegibles de cada centro. Estos debían ser mayores de 18 años y tener ASCVD, definida como: (1) infarto de miocardio previo; (2) procedimiento de revascularización coronaria previo; (3) estenosis del 75% en arteriografía coronaria; o (4) antecedentes de cardiopatía isquémica crónica, enfermedad arterial coronaria (CAD) o enfermedad aterosclerótica. También debían tener al menos un factor de enriquecimiento, para incluir pacientes de más riesgo definidos como: (1) >65 años, (2) Cr>1.5 mg/dl, (3) diabetes mellitus, (4) FEVI <50%, (5) fumador, (6) CAD de tres vasos.

Además, se establecieron como criterios exclusión la alergia al fármaco, hemorragias digestivas en el último año y patologías hemorrágicas que contraindiquen su uso, el tratamiento con anticoagulantes o ticagrelor, el embarazo y la lactancia.

Se tuvo que reducir el tamaño muestral inicialmente calculado (de 20 000 a 15 000), conservando un poder estadístico adecuado (88%) para la reducción del riesgo relativo que se quería obtener (15%).

Randomización y ejecución

La asignación de los pacientes a cada grupo fue randomizada con una ratio de 1:1 para la dosis de 81 mg o la de 325 mg. Con este criterio también se asignaron las visitas de seguimiento 1:1 para cada 3 o 6 meses.

En cuanto al seguimiento, inicialmente se hacía una visita para confirmar la adherencia terapéutica a las 1-3 semanas de la randomización. Posteriormente, el intervalo era de 3 o 6 meses, recordándoles las visitas por medio de emails o llamadas. A los pacientes que no habían completado una visita de seguimiento por internet en los últimos 6 meses, se les pasaba al grupo de seguimiento telefónico para instarles a completarlo. El objetivo de estas visitas era indagar acerca de la adherencia a la medicación del ensayo, el uso de medicamentos concomitantes y hospitalizaciones recientes (así como los diagnósticos primarios de las mismas).

Análisis estadístico

El análisis se hizo por intención de tratar con el uso del "tiempo hasta primer evento" para el análisis. Las tasas de supervivencia sin eventos para el resultado primario de efectividad y muerte por cualquier causa se compararon con el uso de modelos de riesgos

Tabla 1. Adherencia al tratamiento por grupos *

Variable	Total	Grupo 81mg	Grupo 325mg
Pacientes que cambiaron de dosis — n°/n° total (%) †	3479/14.391 (24.2)	516/7.261 (7.1)	2963/7.130 (41.6)
Pacientes que suspendieron la toma de aspirina - n°/n° total (%) ‡	1299/14.391 (9.0)	506/7.261 (7.0)	793/7.130 (11.1)
Mediana de días de exposición al tratamiento asignado (RIQ)	551 (304-834)	650 (415-922)	434 (139-737)
Mediana de días de exposición a cualquier dosis (RIQ)	658 (426-932)	670 (439-944)	646 (412-922)

* La adherencia al tratamiento se determina según informa el paciente en las visitas cada 3 o 6 meses. Se utilizó toda la información reportada de una visita completa a la siguiente. El cambio de dosis o la interrupción que se haya producido después de la última dosis de aspirina notificada se habría perdido (el 8,2% de los pacientes del grupo de 81 mg y el 9,6% de los del grupo de 325 mg estaban vivos al final del ensayo, pero no completaron la última visita).

† El cambio de dosis se define como toma de dosis diferente a la asignada en uno o más encuentros post-aleatorización.

‡ La interrupción se define como responder "No" a la pregunta del ensayo "¿Toma aspirina con regularidad?" en uno o más encuentros post-aleatorización.

RIQ: rango intercuartílico.

proporcionales de Cox. Los resultados de los análisis de las variables secundarias y el análisis por subgrupos fueron reportados con intervalos de confianza (IC) del 95%, sin valores de "p". Además, se presentan Hazard Ratios (HR) con IC del 95% que comparan los grupos con dosis de 81 mg y 325 mg, suponiendo un HR mayor de 1 mayor riesgo de eventos en el grupo de 81 mg.

RESULTADOS

Pacientes, uso de medicamentos y seguimiento

El reclutamiento comenzó en abril de 2016 y finalizó en junio de 2019. Durante este tiempo, aproximadamente 450.000 pacientes elegibles fueron invitados a participar, y 15.076 aceptaron y se sometieron a aleatorización (7.540 a 81 mg y 7.536 al grupo de 325 mg), siendo seguidos hasta junio de 2020. La mediana de duración del seguimiento fue de 26,2 meses y fue similar en los dos grupos. Un total de 79,2% de los pacientes completó al menos el 51% de las visitas de seguimiento. No se encontraron diferencias significativas en los resultados en relación al seguimiento cada 3 o cada 6 meses, con independencia de la dosis asignada.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes al inicio del estudio fueron similares en los dos grupos. La mediana de edad fue de 67,6 años, el 68,7% eran hombres, el 8,7% eran negros, el 3,2% eran hispanos, el 1,0% eran asiáticos y alrededor del 6,7% tenían raza y grupo étnico indeterminados. Un total de 96,0% de los pacientes con información disponible informaron que habían estado tomando aspirina diariamente antes de inscribirse en el ensayo; de estos pacientes, el 85,3% informó tomar 81 mg, el 2,3% informó tomar 162 mg y el 12,2% informó tomar 325 mg. 614 pacientes

solicitaron retirar el consentimiento del ensayo (4,1% del total; 2,9% del grupo de 81 mg y 5,2% del grupo de 325 mg).

Resultados de efectividad y seguridad

En referencia a la incidencia acumulada de la variable de efectividad primaria, se reportaron eventos en 590 pacientes del grupo de 81 mg y 569 del de 325 mg (HR, 1,02; IC del 95%, 0,91 a 1,14). La muerte por cualquier causa ocurrió en 315 pacientes en el grupo de 81 mg y en 357 pacientes en el grupo de 325 mg (HR, 0,87; IC del 95%, 0,75 a 1,01). Las hospitalizaciones por infarto de miocardio y ACV fueron similares en los dos grupos. No hubo diferencias significativas entre grupos.

En cuanto a la incidencia acumulada de la variable de seguridad primaria, se registraron hemorragias mayores en 53 pacientes en el grupo de 81 mg y 44 en el de 325 mg (HR 1,18; IC del 95%, 0,79 a 1,77), sin diferencias significativas entre grupos.

Adherencia al tratamiento del ensayo

En la Tabla 1 se indican los cambios de tratamiento que hubo a lo largo del ensayo. La discontinuación de aspirina fue notificada por 7,0% de los pacientes asignados a la dosis de 81 mg y por un 11,1% de los asignados a la de 325 mg. Se notificó el cambio de dosis en un 7,1% del grupo de 81 mg y en un 41,6% del de 325 mg.

El número medio de días de exposición a la aspirina asignada inicialmente fue menor en el grupo de 325 mg que en el grupo de 81 mg, al igual que la mediana de días de exposición a cualquier dosis de aspirina. En el transcurso del ensayo, los pacientes que fueron asignados a 325 mg de aspirina fueron más propensos a cambiar a la

dosis de 81 mg que viceversa, y los asignados a 325 mg también discontinuaron la toma de aspirina con mayor frecuencia. Los cambios de dosis o la interrupción de la toma pudieron haber sesgado los resultados hacia la no significación. La adherencia en general fue mayor con la estrategia de dosis de aspirina de 81 mg.

Análisis de sensibilidad

Para evaluar la solidez del ensayo se realizaron análisis de sensibilidad que no mostraron cambios en los resultados según el uso previo de aspirina. Sin embargo, cuando la dosis se usó como una covariable dependiente del tiempo (independientemente de la dosis de aleatorización para evaluar el impacto de la no-adherencia al tratamiento), los pacientes que tomaron 81 mg tuvieron un mayor riesgo de muerte por cualquier causa, hospitalización por infarto de miocardio u hospitalización por ACV que aquellos que tomaron 325 mg (HR, 1,25; IC del 95%, 1,10 a 1,43).

DISCUSIÓN

Con respecto a las variables primarias de efectividad y seguridad, no se encontraron diferencias significativas entre las dosis empleadas. No obstante, el análisis post-aleatorización sí mostró una tasa de eventos mayor con la dosis de 81 mg, pero podría estar influido por el comportamiento de los pacientes, las perspectivas del médico y los efectos adversos.

En relación con la adherencia al tratamiento, entre los motivos que pudieron haber inducido a los pacientes a cambiar de dosis se incluyen la preferencia de los pacientes por la dosis previa al ensayo, las indicaciones de las guías de la ESC, la recomendación por la AHA en 2016 de utilizar dosis bajas de aspirina en pacientes tratados con un inhibidor de P2Y12, la aparición

de efectos secundarios, etc. Por otro lado, en el abandono del tratamiento pudieron haber influido los informes que indicaban que la aspirina no era eficaz en la prevención primaria de eventos cardiovasculares.

Los criterios de la variable de seguridad fueron muy estrictos, ya que no se evaluaron los eventos adversos hemorrágicos menores o no graves, lo que podría haber influido en la baja incidencia de eventos.

Estas limitaciones se deben a que el ensayo fue abierto, no enmascarado, permitiendo a clínicos y pacientes conocer la dosis que estaban tomando y cambiarla si lo creían oportuno. Si bien los resultados pueden haberse visto in-

fluenciados por la falta de adherencia, esta es consecuencia del pragmatismo del ensayo, que se refleja, por ejemplo, en la laxitud de los criterios de exclusión, al no haber límite superior de edad ni exclusión por comorbilidades u otras medicaciones concomitantes.

En cuanto a la representatividad de la muestra, inicialmente se pretendía incluir un número mayor de mujeres y otros grupos tradicionalmente infrarepresentados, pero finalmente este quedó por detrás de los objetivos propuestos, siendo la proporción de estos grupos similar a la de otros estudios sobre eventos cardiovasculares.

Como novedad que este ensayo podría aportar a otros en el futuro, desta-

ca la demostración del uso de métodos electrónicos para identificar a los participantes elegibles, realizar el reclutamiento, la aleatorización y el seguimiento incluyendo eventos reportados por los propios pacientes, permitiendo así reducir la carga de trabajo y los costes del ensayo. Lo que se podría mejorar de cara a ensayos futuros es principalmente el compromiso de médicos y pacientes con el cumplimiento terapéutico a largo plazo.

En conclusión, la dosis diaria de 81 mg de aspirina tuvo eficacia similar a la dosis de 325 mg en pacientes con ASCVD, y la adherencia a largo plazo fue mejor con la estrategia de dosificación de 81 mg.

FARMACOVIGILANCIA

Valproato: evaluación de la exposición paterna y riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños

*Nota de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 10 de agosto de 2023
Referencia: MUH (FV), 5/2023*

- **Los resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños cuyos padres fueron tratados con valproato, en comparación con otras alternativas, en los tres meses previos a la concepción**
- **El estudio presenta ciertas limitaciones cuyo impacto en la validez de los resultados aún se desconoce**
- **El PRAC ha solicitado información adicional a las compañías farmacéuticas para evaluar la robustez de los datos y subsanar los errores detectados con el fin de emitir las conclusiones finales y recomendaciones pertinentes**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales de la salud y a la ciudadanía de que los resultados preliminares del estudio EUPAS34201, sugieren un aumento del riesgo de alteraciones del neurodesarrollo en niños cuyos padres fueron tratados con valproato, en comparación con los padres tratados con otros antiepilépticos (lamotrigina o levetiracetam) en los 3 meses previos a la concepción. Medicamentos comercializados en España que contienen valproato oral y sus derivados: Depakine, Depakine Crono y Ácido Valproico Aurovitas.

El Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) está evaluando los resultados de este estudio observacional retrospectivo realizado en varios registros de los países escandi-

navos (Dinamarca, Noruega y Suecia).

El PRAC ha solicitado información adicional a las compañías farmacéuticas para evaluar la robustez de los datos, tras detectar ciertas limitaciones cuyo impacto en los resultados aún se desconoce.

A la espera de las conclusiones finales, como medida de precaución, la AEMPS recomienda a los profesionales de la salud y a los pacientes varones en tratamiento con medicamentos que contienen valproato y sus derivados, tener en cuenta las consideraciones que se indican a continuación.

La AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante sobre este asunto.

Información para profesionales sanitarios

- Informe a los pacientes varones en

tratamiento con valproato de que existe un estudio en marcha que sugiere que el uso de estos medicamentos en los 3 meses previos a la concepción podría exponer al niño a un posible riesgo de trastornos en el neurodesarrollo.

- Valore la necesidad de implementar medidas anticonceptivas adecuadas.

Información para pacientes

Si es usted un hombre o adolescente varón y está en tratamiento con valproato:

- No interrumpa el tratamiento sin hablar previamente con su médico, ya que los síntomas de su enfermedad podrían reaparecer.
- Valore con su médico la necesidad de implementar medidas anticonceptivas eficaces.

- Comuníquese a su médico si está pensando en tener un hijo.

Antecedentes

Los medicamentos que contienen valproato y sus derivados están indicados en el tratamiento de epilepsia y como segunda opción en episodios maníacos del trastorno bipolar.

Los efectos teratogénicos en caso de exposición materna son ampliamente conocidos y existen medidas preventivas para evitar la exposición materna

durante el embarazo (ver notas informativas de seguridad publicadas por la AEMPS: MUH (FV), 3/2018 y MUH (FV), 10/2018).

En el año 2018, tras una reevaluación a nivel europeo del balance beneficio/riesgo de estos medicamentos, se solicitó a las compañías farmacéuticas que realizaran diversos estudios para caracterizar mejor los riesgos asociados al uso de estos medicamentos.

Uno de estos estudios tiene como objetivo evaluar el riesgo de malforma-

ción y alteraciones del neurodesarrollo en niños cuyos padres habían sido expuestos a valproato o sus derivados antes de la concepción.

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

Fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado: recordatorio sobre las restricciones de uso

Las fluoroquinolonas sistémicas e inhaladas se asocian a reacciones adversas muy raras, graves, incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió recomendaciones de restricción del uso de fluoroquinolonas sistémicas e inhaladas, tras una revisión a nivel de la UE realizada en 2018, para evaluar el riesgo de reacciones adversas graves y de duración prolongada (que duran meses o años), incapacitantes y potencialmente irreversibles que afectan principalmente a los sistemas musculoesquelético y nervioso. Como consecuencia de la revisión realizada por la EMA, el uso de medicamentos con fluoroquinolonas se restringió significativamente en 2019.

Estas reacciones adversas graves pueden incluir tendinitis, rotura de tendones, artralgia, dolor en las extremidades, alteraciones de la marcha, neuropatías asociadas a parestesias, depresión, fatiga, deterioro de la memoria, alucinaciones, psicosis, trastornos del sueño y alteraciones de los sentidos (oído, visión, gusto y olfato). Pueden producirse daños en los tendones (especialmente en el tendón de Aquiles) en las 48 horas siguientes al inicio del tratamiento o pueden aparecer varios meses tras la interrupción del tratamiento.

Se llevó a cabo un estudio financiado por la EMA ("Impact of European Union Label Changes for Fluoroquinolone Containing Medicinal Products for Systemic and Inhalation Use" (View Study (encepp.eu))) que se basó en un análisis de las tasas de prescripción de fluoroquinolonas en seis bases de datos sanitarias europeas (de Bélgica, Francia, Alemania, Países Bajos, España y Reino Unido).

El estudio sugiere que las fluoroquinolonas pueden seguir siendo utilizadas fuera de las indicaciones autorizadas. Sin embargo, debido a las limitaciones del estudio, no se pueden extraer conclusiones definitivas.

Estos medicamentos sólo deben prescribirse para las indicaciones autorizadas y tras realizar una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos en cada paciente.

Los datos de estudios recientes sugieren que las fluoroquinolonas se siguen prescribiendo fuera de los usos recomendados. Se recuerda que NO deben prescribirse:

- A pacientes que hayan sufrido previamente reacciones adversas graves tras la administración de un antibiótico del grupo de las quinolonas o fluoroquinolonas.
- Para el tratamiento de infecciones leves o autolimitadas (como faringitis, amigdalitis y bronquitis aguda).
- Para infecciones de leves a moderadas (como cistitis no complicada, exacerbación aguda de bronquitis crónica y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinosinusitis bacteriana aguda y otitis media aguda), a menos que se considere inadecuado utilizar otros antibióticos que se recomiendan habitualmente para estas infecciones.
- Para infecciones no bacterianas, por ejemplo, prostatitis no bacteriana (crónica) o para la profilaxis de la diarrea del viajero o de las infecciones recurrentes de las vías urinarias bajas.

Se recuerda a los profesionales sanitarios que informen a los pacientes:

- del riesgo de estas reacciones adversas graves
- de la naturaleza potencialmente duradera y grave de estos efectos
- que acudan inmediatamente al médico ante los primeros signos de estas reacciones adversas graves antes de continuar el tratamiento.

Es importante tener especial precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides, personas de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal y pacientes que han sido sometidos a trasplantes de órganos sólidos, ya que el riesgo de sufrir tendinitis y rotura de tendones inducida por fluoroquinolonas puede verse aumentado en estos pacientes.

En cuanto a su utilización y de acuerdo con la Guía de uso de Antimicrobianos para adultos para tratamiento ambulatorio de la Comunidad de Madrid, recordamos que las fluoroquinolonas **no son antibióticos de primera elección salvo en contadas ocasiones, tales como:**

- Otitis externa aguda difusa, con perforación timpánica o con edema del conducto auditivo externo.
- Reagudización infecciosa de EPOC muy grave, con sospecha de *P. aeruginosa*.
- ITU en varón con sospecha de prostatitis.
- Orquiepididimitis, con sospecha de microorganismos entéricos.
- Diarrea inflamatoria y diarrea del viajero causada por

Salmonella, *Campylobacter* o por *Cryptosporidium* en pacientes inmunodeprimidos.

- Diarrea del viajero causada por *E. coli* enterotoxigena

• Conjuntivitis aguda, causada por *Pseudomonas* en usuario de lentes de contacto.

En el caso de la Guía de uso de Antimicrobianos para niños, las fluoroqui-

nolonas constan como primera elección en el caso muy concreto de otitis externa causada por *Pseudomonas* o *S. aureus*.

Minurin 0,1 mg/ml solución para pulverización nasal: riesgo potencial de arritmia y toxicidad reproductiva por la exposición al excipiente clorobutanol

Minurin 0,1 mg/ml solución para pulverización nasal está indicado para el tratamiento de la diabetes insípida central sensible a vasopresina en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 3 meses, para el tratamiento sintomático de corta duración de la enuresis nocturna primaria en pacientes mayores de 5 años de edad con capacidad normal de concentración de la orina y para la prueba de diagnóstico de la capacidad de concentración renal.

Minurin 0,1 mg/ml solución para pulverización nasal contiene el agente estabilizante clorobutanol. La administración intravenosa del clorobutanol se ha asociado con la prolongación del intervalo QT, lo que conlleva un riesgo potencial de arritmia. Además, los estudios preclínicos indican que el clorobutanol puede causar toxicidad reproductiva.

Aunque no se han identificado problemas de seguridad en relación con

la cardiotoxicidad o la toxicidad para la reproducción posteriores a la comercialización de Minurin 0,1 mg/ml solución para pulverización nasal, la ficha técnica se ha actualizado con información sobre estos posibles efectos.

Este medicamento sólo debe considerarse en situaciones en las que no se disponga de formulaciones alternativas de desmopresina sin clorobutanol o bien su uso no sea posible.

ERRORES DE MEDICACION

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 dispuso 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

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.

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 pautó, 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.

CASO CLÍNICO

Automedicación con metamizol, cuidado con los efectos secundarios

Francisco ABAD SANTOS
Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario La Princesa

La Comisión de Medicamentos de la Profesión Médica Alemana ha advertido del riesgo de agranulocitosis durante el tratamiento con metamizol. Un ejemplo de ello son los siguientes casos clínicos publicados recientemente.

Primer caso clínico (1)

Un hombre, previamente sano, había sido tratado con metamizol durante unos días a causa de un dolor de espalda (se desconocen la duración y la dosis exactas). Posteriormente acu-

dió al hospital por dolor de garganta y una grave dificultad para tragar. Allí se detectó una leucopenia pronunciada (200/μl) y un absceso periamigdalino, que fue extirpado quirúrgicamente.

Tras su ingreso en cuidados intensivos se produjeron varias complicaciones, como shock séptico y polineuropatía por enfermedad crítica. Como el recuento de leucocitos solo había aumentado lentamente durante el tratamiento con G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) se realizó

una biopsia de médula ósea, que no reveló indicios de enfermedad maligna.

A su traslado a planta de hospitalización seguía presentando tetraparesia. La agranulocitosis se había resuelto. Dos semanas y media más tarde, el paciente, que se desplazaba con ayuda de un andador, pudo ser dado de alta.

Otro caso de agranulocitosis inducido por metamizol (2)

Médicos portugueses también han informado recientemente de un caso similar. Una paciente de 70 años que había sido tratada con metamizol para la fiebre y el dolor después de una cirugía acudió al servicio de urgencias porque tenía fiebre persistente, diarrea y úlceras dolorosas en la boca.

Las pruebas de laboratorio revelaron agranulocitosis. La paciente recibió G-CSF durante tres días y tratamiento antibiótico empírico con mejoría significativa. La mujer recibió el alta hospitalaria completamente asintomática y permaneció clínicamente estable durante el seguimiento, sin recurrencia de la agranulocitosis.

Recomendaciones

La Comisión de Medicamentos de la Asociación Médica Alemana recomienda:

1. Informar a los pacientes sobre los síntomas de alerta de la agranulocitosis, como fiebre, dolor de garganta y lesiones inflamatorias de la mucosa. Ante la aparición de síntomas recomiendan suspender el fármaco y consultar inmediatamente con un médico.
2. No tomar metamizol sin indicación médica ni recomendar el fármaco a terceras personas.
3. A la hora de prescribirlo, debe recordarse que los dolores leves o moderados, como el dolor de muelas, de cabeza o de espalda, no constituyen una indicación autorizada (en Alemania).

A pesar de los riesgos conocidos, las cifras de prescripción de metamizol no dejan de aumentar en Alemania. Se debe recordar a los prescriptores la importancia de respetar las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias aprobadas para el metamizol.

Entre otros efectos secundarios, además de la agranulocitosis, puede producirse un descenso de la presión arterial, especialmente tras la administración parenteral. Desde 2019 también se sabe que el metamizol puede provocar daños hepáticos que pueden poner en peligro la vida.

NOTA: Este contenido fue publicado originalmente en Univadis Alemania, Dr. med. Thomas Kron Noticias 24 may. 2023.

REFERENCIAS

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Aus der UAW-Datenbank Agranulozytose nach Selbstmedikation mit Metamizol; Deutsches Ärzteblatt. 2023; 120(15): A-685 / B-585. Consultado en versión electrónica.

2. Carvalho R, Henriques C, Fernandes M, Gouveia C, Gama C. A Case Report on Metamizole-Induced Agranulocytosis: Is the Benefit Worth the Risk?. Cureus. 2023;15(1):e34467. Published 2023 Jan 31. doi: 10.7759/cureus.34467



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;
diana.campodonico@salud.madrid.org;
antia.gomez@salud.madrid.org;
raulmiguel.parra@salud.madrid.org;
crdelmoral@salud.madrid.org
francisco.abad@salud.madrid.org;
mdolores.ochoa@salud.madrid.org



Hospital Universitario
de La Princesa