

**Prescripción de
estatinas de acuerdo con
el fenotipo
farmacogenético de
SLCO1B1, ABCG2 y
CYP2C9
para prevenir
reacciones adversas
musculoesqueléticas**

.: ÍNDICE .:

EDITORIAL

- Investigar en La Princesa

FARMACOGENÉTICA

- Prescripción de estatinas de acuerdo con el fenotipo farmacogenético de *SLCO1B1*, *ABCG2* y *CYP2C9* para prevenir reacciones adversas musculoesqueléticas

SEGURIDAD DEL PACIENTE

- Antídotos

UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS:

- España lidera la reducción del consumo de antibióticos en Europa
- La EMA publica la primera versión de la Lista Europea de Medicamentos Críticos

FARMACOVIGILANCIA

- Informe de Actividad del Sistema Español de Farmacovigilancia en 2022
- Fluoroquinolonas de administración sistémica o inhalada: recordatorio sobre las restricciones de uso
- Metamizol y riesgo de agranulocitosis: la AEMPS mantiene las recomendaciones para prevenir el riesgo de agranulocitosis
- Pseudoefedrina: medidas para minimizar el riesgo de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)
- Lamotrigina: reacciones adversas cutáneas graves asociadas al alelo *HLA-B*1502*

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Paracetamol - errores de medicación en niños
- Insulina

CASO CLÍNICO

- Toxicidad por azatioprina en una paciente portadora de mutación del gen *NUDT15*

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**

UAM

Universidad Autónoma
de Madrid



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
Susana Almenara de Riquer
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
María de los Ríos Rodríguez
Marina Aldama Martín
GESTOR DE DATOS

Helena Sánchez Manjón
CONTROL DE CALIDAD

Jaime Pérez Calvo

ENFERMERA DE ENSAYOS

Tamara de la Torre Muñoz
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

SECRETARIA DEL SERVICIO:

Marisa Fernández Mora
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: Distribuciones y Márketing
directos Madrid, 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

Investigar en La Princesa

Cuando aterricé en el Hospital Universitario de La Princesa, allá por 1996, quise llevar conmigo una "copia" de mi laboratorio de la Facultad de Medicina-UAM. Tenía la idea de continuar mi línea de investigación básica sobre neurotransmisión sináptica, señales de calcio, la exocitosis y una incipiente línea, más traslacional, sobre muerte neuronal apoptótica y neuroprotección farmacológica, con proyección a las enfermedades neurodegenerativas y el ictus. Pronto estas líneas de investigación se complementarían con la que desarrollaría con creciente pujanza el profesor Francisco Abad sobre farmacogenética y medicina de precisión, hoy tan en boga.

Fui a La Princesa impregnado con la idea que tenía sobre la enemistad con la ciencia de los entornos sanitarios españoles, reflejados en la indiferencia de sus gerentes. Sin embargo, me sorprendió agradablemente el hecho de que en La Princesa se hiciera investigación de calidad, con gran repercusión internacional. Con los años, fui conociendo la excelente investigación que se hacía en servicios como el de endocrinología, reumatología, digestivo, dermatología, neurocirugía o en el laboratorio de biología molecular, entre otros. Pero pronto constaté que el de inmunología era el servicio que con más vigor, fortaleza, medios y masa crítica de investigadores desarrollaba una actividad científica arrolladora. Era lógico que así fuera pues el servicio estaba liderado por dos cabezas privilegiadas, las de los doctores Ortiz de Landázuri y Sánchez Madrid.

En 2015 dejé el hospital. En aquellos 20 años en los que el profesor Francisco Abad y yo pudimos poner en marcha el Servicio de Farmacología Clínica, viví experiencias científicas realmente gratas y estimulantes. Unidas a las que pude vivir a nivel docente y asistencial, fundamentalmente en las sesiones clínicas generales de los viernes, magistralmente dirigidas primero por el doctor Jesús Hurtado y luego por el doctor Fernando Moldenhäuer, puedo aseverar que las dos décadas que he trabajado en La Princesa me enriquecieron y me hicieron pasar momentos inolvidables. Momentos que todavía tengo el gusto de disfrutar, como el que viví el pasado miércoles 29 de noviembre, en el emotivo homenaje que La Princesa rindió al profesor Francisco Sánchez Madrid.

Paco (como gusta que le llamemos) ha hecho aportaciones científicas en el área de la inmunología que trascienden las fronteras del saber. En el año 2007, el doctor Sánchez Madrid impartió la Lección Conmemorativa "Teófilo Hernando" con el Aula Magna de la Facultad repleta de estudiantes y profesores. Nos contó algunos de sus elegantes experimentos sobre comunicación intercelular y la regulación de la respuesta inmune en la inflamación. En esta regulación intervienen mecanismos moleculares implicados en la adhesión, polarización, migración y activación leucocitaria. Sus estudios también abarcan la interacción de los linfocitos con el endotelio, su migración y su activación mediada por quimiocinas, los receptores de adhesión y de las células dendríticas en la iniciación de la respuesta inmune, la sinapsis inmunológica y la regulación de la respuesta inflamatoria. Junto con el profesor Timothy Springer, Paco identificó y caracterizó las integrinas que controlan la adhesión y la activación de los linfocitos, en la Universidad de Harvard. Ello les ha hecho merecedores del prestigioso Premio Robert Koch 2023, que recibieron en Berlín de manos del Premio Nobel profesor Jules Hoffmann el pasado 17 de noviembre. Sin duda, los trabajos "básicos" del profesor Sánchez Madrid han servido y servirán para identificar dianas farmacoterápicas en múltiples enfermedades inflamatorias.

Pero hay todavía dos aspectos que enriquecen y amplifican las aportaciones científicas de Paco, y que me gustaría comentar. Uno se relaciona con la creación de una Escuela formada por inmunólogos y biólogos moleculares que a su vez han completado su formación con largas estancias en el extranjero y ahora, algunos de ellos ya han creado su grupo de investigación y su laboratorio independiente en España. Tal es el caso de la doctora María Mittelbrunn quien ahora desarrolla su línea de investigación en el Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", en el Campus de Cantoblanco (UAM-CSIC). Paco apoyó su candidatura para ingresar en el Foro "Teófilo Hernando" de Jóvenes Investigadores, que la Real Academia Nacional de Medicina de España creara en colaboración con la Fundación Teófilo Hernando. En abril de 2022, María ingresó en este Foro con una ponencia sobre su trabajo actual, el envejecimiento del sistema inmune.

El segundo aspecto de Paco, que me parece harto relevante, es su generosidad y apertura de miras, proyectando sus investigaciones a varios servicios de La Princesa, con los que estableció numerosas colaboraciones, contribuyendo así a elevar nuestro Hospital de La Princesa a las cotas científicas más altas de entre los hospitales españoles.

Pero el homenaje que La Princesa rindió a Paco creo que tiene un valor mucho mayor que va más allá de sus

innegables contribuciones científicas. Su mérito resarce en parte las frustradas inquietudes que don Santiago Ramón y Cajal manifestaba hace un siglo, sobre nuestra deuda científica con los países avanzados de nuestro entorno. Paco ha hecho una ciencia competitiva de excelencia internacional en suelo español; y ha creado Escuela. Ha contribuido así a pagar parte de la gran deuda científica que tanto reivindicaron Cajal primero y, más recientemente, don Severo Ochoa.

Es cierto que La Princesa es un hospital pequeño en número de camas, pero es grande en calidad asistencial, docente y científica. Gracias, profesor Francisco Sánchez Madrid.

Antonio G. GARCÍA
Médico y farmacólogo clínico

ARTÍCULO

Prescripción de estatinas de acuerdo con el fenotipo farmacogenético de *SLCO1B1*, *ABCG2* y *CYP2C9* para prevenir reacciones adversas musculoesqueléticas

Eva GONZÁLEZ IGLESIAS y Antía GÓMEZ FERNÁNDEZ
Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa

1. Introducción

Las estatinas son los fármacos más comúnmente prescritos a nivel mundial con el fin de reducir el colesterol y prevenir el riesgo cardiovascular (prevención primaria y secundaria). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva de la hidroximetilglutaril CoA reductasa, limitando la biosíntesis de colesterol. En España, las estatinas comercializadas actualmente son: lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina (1).

Las reacciones adversas más conocidas y preocupantes relacionadas con estos fármacos son las musculoesqueléticas (RAME), que dificultan la adherencia terapéutica a las estatinas y limitan la efectividad del tratamiento a largo plazo (2). Dentro de estas RAME, la más frecuente es la mialgia pero existen otras como la miopatía, miositis o rabdomiólisis (3). El mecanismo causal de esta toxicidad muscular inducida por estatinas no está muy claro, pero se cree que es concentración-dependiente, por miotoxicidad directa (4).

En los últimos años se ha demostrado que algunas variantes genéticas influyen en el transporte y metabolismo de las estatinas y las RAME que se observan durante el tratamiento. En la Guía del Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética Clínica (CPIC) del 2022 se realiza una revisión

bibliográfica sistemática centrada en la asociación de los criterios de valoración clínicos de las estatinas (eficacia y toxicidad) con variantes genéticas en *SLCO1B1*, *ABCG2* y *CYP2C9*, con el fin de optimizar la terapia y reducir las RAME (otros genes estudiados no cuentan con suficiente evidencia para establecer recomendaciones) (5). Esta guía sustituye a las previas de 2012 y 2014, en las que sólo se incluían recomendaciones de prescripción para simvastatina basadas en el gen *SLCO1B1* (6,7).

2. Genes implicados: *SLCO1B1*, *ABCG2* y *CYP2C9*.

2.1 Gen *SLCO1B1*.

Este gen codifica una proteína transportadora (denominada con el mismo nombre o OATP1B1) que facilita la captación hepática de las estatinas (8). La herencia de variantes genéticas o la inhibición mediada por fármacos pueden provocar una disminución de la función de este transportador, con el consecuente aumento de exposición sistémica a las estatinas (9).

Se conocen muchas variantes de un solo nucleótido (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) del gen *SLCO1B1* pero solo unas pocas tienen un impacto funcional clínicamente relevante (5). La presencia de un patrón concreto de SNPs determina los alelos, cada alelo se nombra con una estrella (*) y pre-

senta una determinada alteración de la proteína (10). En este gen han sido caracterizados alelos de incremento de función como *SLCO1B1**14 y de función reducida como *SLCO1B1**5 y *15. De esta forma, en función de la combinación de alelos que presente un paciente, se le asignará un fenotipo para este gen, es decir, un nivel de actividad a la enzima, pudiendo tener un fenotipo de función aumentada (IF, por sus siglas en inglés), función normal (NF), función intermedia o reducida (DF), posible función intermedia (PDF) o función lenta (PF) (5).

Las Figuras 1 y 2 resumen el riesgo de RAME según las dosis de estatinas para individuos que presenten fenotipos de *SLCO1B1* PF y DF, respectivamente, en función de la intensidad del tratamiento con estatinas requerida. Los individuos NF o IF no precisan ajuste de dosis.

La indicación de una estatina u otra queda fuera del alcance de la guía del CPIC, que se limita a indicar cuál es el riesgo de toxicidad con las diferentes dosis de cada fármaco y en base a ello qué ajustes de dosis son recomendables en caso de que un prescriptor decida prescribir un principio activo:

- Riesgo bajo de RAME: prescriba la pauta habitual puesto que el riesgo de RAME es el normal, es decir, bajo.

- Riesgo moderado de RAME: si prescribe una estatina a esa dosis, el paciente podría estar sobreex- puesto y el riesgo de miopatías es superior.

- Riesgo de miopatía alto: considere una dosis reducida de la estatina elegida o una estatina alternativa.

Las recomendaciones de dosis se basan en datos de toxicidad clínica. La intensidad de las estatinas se basa

en las recomendaciones del *American College of Cardiology/American Heart Association*. Para recomendaciones de rosuvastatina y fluvastatina en función de la función de *ABCG2* y *CYP2C9*, respectivamente ver apartados 2.2 y 2.3.

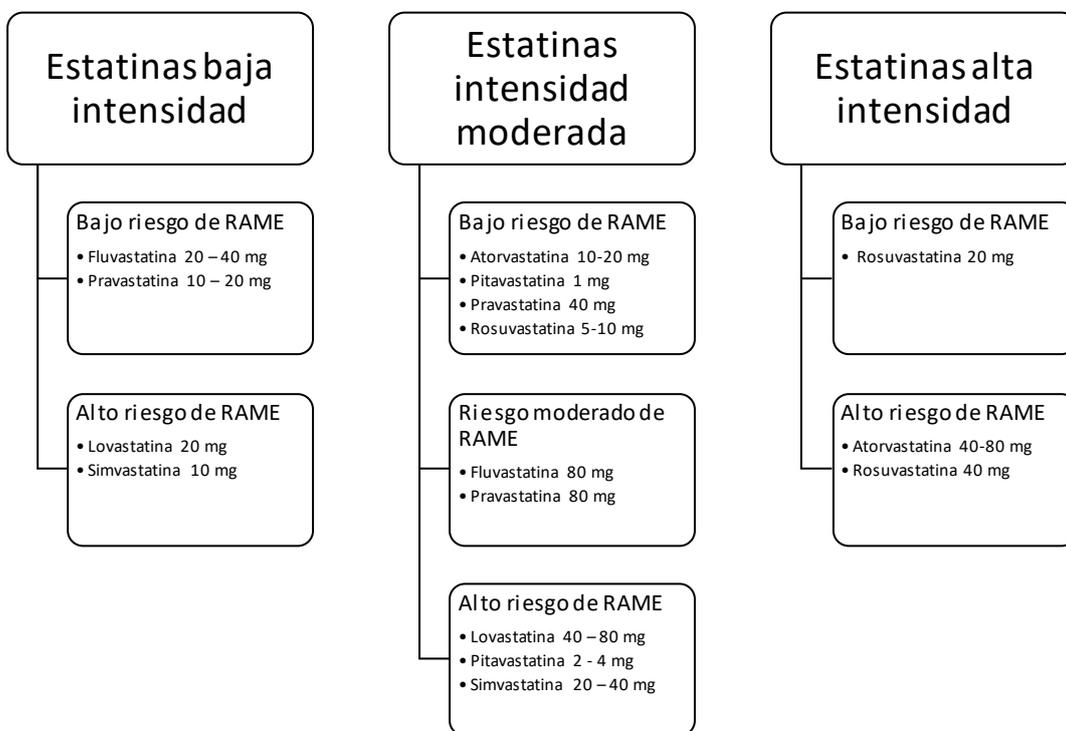


Figura 1. Riesgo de reacciones adversas musculoesqueléticas en función de la dosis de estatinas y de la necesidad de reducción del colesterol en pacientes con fenotipo de función lenta para SLCO1B1 y recomendación de ajuste de dosis. Imagen adaptada de la guía farmacogenética de prescripción de estatinas del CPIC (5).

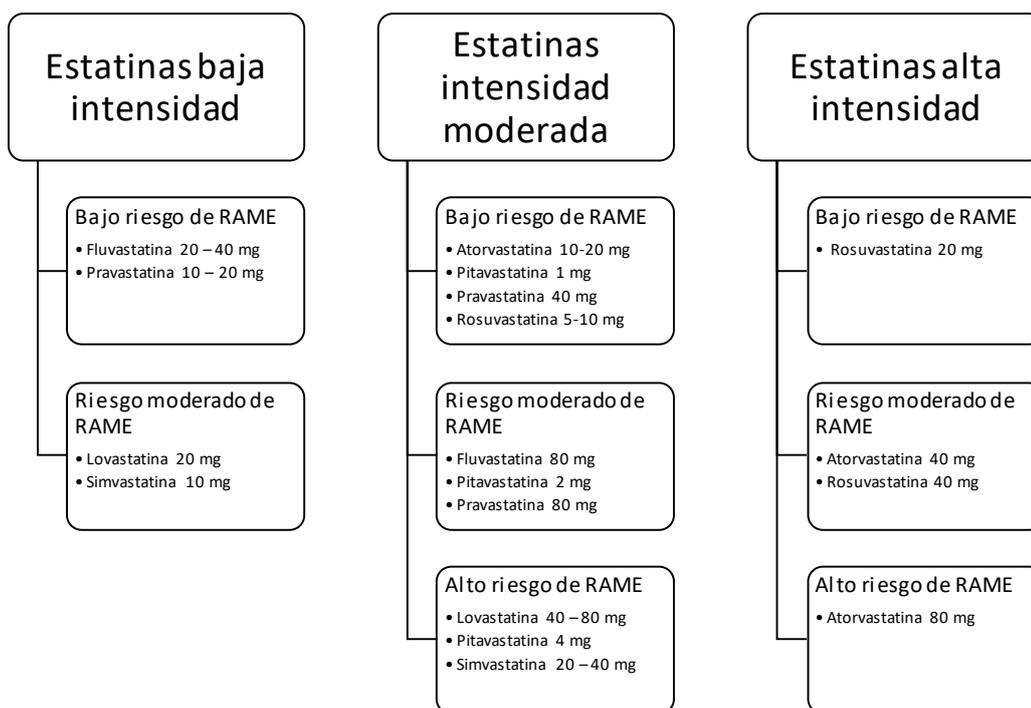


Figura 2. Riesgo de reacciones adversas musculoesqueléticas en función de la dosis de estatinas y de la necesidad de reducción del colesterol en pacientes con fenotipo de función reducida para SLCO1B1 y recomendación de ajuste de dosis. Imagen adaptada de la guía farmacogenética de prescripción de estatinas del CPIC (5).

2.2 Gen ABCG2.

Este gen codifica para la proteína transportadora ABCG2 que facilita la exportación de compuestos al espacio extracelular. Presenta una variante ampliamente estudiada (rs2231142) de la que se conoce que el alelo A se ha asociado con una reducción de la expresión de un 30-40% y un aumento de los niveles plasmáticos de rosuvastatina en comparación con el alelo de referencia (C) (5). En este caso, el portador de dos alelos C tendrá función normal, el heterocigoto disminuida y el portador de dos alelos A tendrá función lenta. Solo en este último caso y en el tratamiento con **rosuvastatina** se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis <20 mg y ajustar posteriormente según las características específicas de la patología. Si se necesita una dosis superior a 20 mg para obtener la eficacia deseada, considere una estatina alternativa o una terapia combinada.

2.3 Gen CYP2C9.

El gen CYP2C9 codifica para una enzima que contribuye al metabolismo de fase I de muchos fármacos, entre ellos las estatinas (especialmente la **fluvastatina**, puesto que solo este fármaco incluye este gen en las recomendaciones). Se trata de un gen altamente polimórfico ya que presenta 71 variantes alélicas conocidas (11). Las dos variantes más ampliamente estudiadas son CYP2C9*2 (rs1799853) y CYP2C9*3 (rs1057910), que presentan una reducción de función del 30-40% y 80%, respectivamente, y una mayor exposición sistémica a la fluvastatina (5).

En este caso, la combinación de alelos que presente un paciente dará un valor de actividad para cada diplotipo (Activity Score) que se traducirá en un fenotipo determinado, pudiendo ser metabolizador normal, intermedio o lento (NM, IM o PM, respectivamente, por sus siglas en inglés) (5,11).

Las recomendaciones para el CYP2C9 son específicas para la fluvastatina y en el caso de NM para CYP2C9 deberán iniciar el tratamiento con la dosis estándar según la ficha técnica. Por el contrario, IM deberán reducir la dosis a <40 mg al día como dosis inicial y ajustar según las características específicas de la patología, mientras que los PM deberán reducir a <20 mg al día y ajustar de la misma forma que los intermedios.

3. Recomendaciones por combinación de genotipos

Para la prescripción de rosuvastatina y fluvastatina, la guía recomienda un ajuste de dosis según el genotipo combinado de SLCO1B1-ABCG2 y SLCO1B1-CYP2C9, respectivamente (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Recomendaciones de ajuste de dosis de rosuvastatina de acuerdo con los fenotipos farmacogenéticos de SLCO1B1 y ABCG2.

Fenotipo ABCG2/SLCO1B1		ABCG2		
		NF	DF	PF
SLCO1B1	IF	Dosis estándar		Prescribir ≤20 mg, terapia combinada u otra estatina
	NF	Dosis estándar		
	DF	Dosis estándar*		Prescribir ≤10 mg, terapia combinada u otra estatina
	PF	Prescribir ≤20 mg, terapia combinada u otra estatina		

*Existe un riesgo aumentado de reacciones adversas musculoesqueléticas (RAME) especialmente con dosis superiores a 20 mg. IF: función aumentada; NF: función normal; DF: función intermedia; PF: función lenta. Tabla adaptada de la guía farmacogenética de prescripción de estatinas del CPIC (5).

Tabla 2. Recomendaciones de ajuste de dosis de fluvastatina de acuerdo con los fenotipos farmacogenéticos de SLCO1B1 y CYP2C9.

Fenotipo CYP2C9/SLCO1B1		CYP2C9		
		NM	IM	PM
SLCO1B1	IF	Dosis estándar	Prescribir ≤40 mg de inicio; si se requiere mayor potencia, terapia combinada u otra estatina	
	NF	Dosis estándar		
	DF	Dosis estándar*	Prescribir ≤20 mg de inicio; si se requiere mayor potencia, terapia combinada u otra estatina	
	PF	Prescribir ≤40 mg de inicio; si se requiere mayor potencia, subir dosis (solo si tolera bien), terapia combinada u otra estatina	Prescriba una estatina alternativa	

*Existe un riesgo aumentado de reacciones adversas musculoesqueléticas (RAME) especialmente con dosis superiores a 40 mg. IF: función aumentada NF: función normal; DF: función intermedia; PF: función lenta; NM: metabolizador normal; IM: metabolizador intermedio; PM: metabolizador lento. Tabla adaptada de la guía farmacogenética de prescripción de estatinas del CPIC (5).

4. Guía general para pacientes bajo tratamiento con estatinas.

Las recomendaciones reflejadas anteriormente se aplican mayoritariamente a pacientes a los que se vaya a prescribir estatinas *de novo* o a aquellos que vayan a ser sometidos a una modificación tanto de dosis como de tipo de estatina.

Según esto, los pacientes con un genotipo de *SLCO1B1* y dosis de estatina dentro de la categoría de riesgo moderado de RAME, que estén en tratamiento con una estatina y una dosis estable al menos 4 semanas sin síntomas sugestivos de RAME, deberán continuar con la misma pauta. Si el tiempo del tratamiento es inferior a 4 semanas, los médicos podrán considerar un cambio de estatina o de dosis a una que confiera un menor riesgo de RAME. Por otro lado, en aquellos pacientes incluidos dentro del grupo de alto riesgo que lleven al menos 1 año bajo tratamiento sin efectos secundarios, se considerará seguro continuar con ese tratamiento a largo plazo. Si, en cambio, ha pasado menos de un año desde el inicio de tratamiento, se podría considerar un cambio por una estatina con menor riesgo de RAME. Estas recomendaciones sobre la du-

ración mínima del tratamiento con estatinas para una utilización segura a largo plazo se basan en la opinión de expertos y las RAME observadas en pacientes tratados con simvastatina que presentaban diferentes genotipos de *SLCO1B1* en un ensayo clínico prospectivo (5, 13).

5. Otros factores que influyen en el riesgo de desarrollar RAME.

Otros factores que influyen en el riesgo de que un paciente desarrolle RAME son el aumento de la dosis de estatina, las interacciones entre fármacos (por ejemplo, con gemfibrozilo), la edad avanzada, un índice de masa corporal bajo, el sexo femenino, comorbilidades metabólicas como el hipotiroidismo, el ejercicio físico intenso y la ascendencia asiática o africana (2,14–16).

En cuanto a los pacientes de edad avanzada, la mayor incidencia de RAME se atribuye a las interacciones entre fármacos debido a la polimedición, así como al aumento de la frecuencia de enfermedad renal o hepática crónica (17). La administración de estatinas con fármacos como la ciclosporina, el gemfibrozilo o antagonistas del calcio pueden modificar la farmacocinética de las estatinas (5). Por otro

lado, se sabe que el factor predictivo independiente más potente del riesgo de miopatía es la dosis de estatinas, siendo 6 veces mayor el riesgo en pacientes con dosis altas (sobre todo con simvastatina) (13).

6. Conclusiones

Teniendo en cuenta la prevalencia de los tratamientos con estatinas, un test preventivo de *SLCO1B1*, *ABCG2* y *CYP2C9* podría reducir la incidencia de RAME identificando aquellas personas con un riesgo potencial de sufrir complicaciones y recomendando otra estatina o una reducción de dosis. De esta forma podríamos reducir las interrupciones del tratamiento que provocan niveles de colesterol más elevados y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Actualmente, en el Servicio de Farmacología Clínica están disponibles 7 perfiles farmacogenéticos diferentes. En el perfil cardiovascular se analizan las variantes genéticas que tienen mayor impacto en el metabolismo y la seguridad de fármacos utilizados en cardiología como las estatinas o el clopidogrel.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000-2012. 2014.
2. Wilke RA, Lin DW, Roden DM, Watkins PB, Flockhart D, Zineh I, et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. noviembre de 2007;6(11):904-16.
3. Alfirevic A, Neely D, Armitage J, Chinoy H, Cooper RG, Laaksonen R, et al. Phenotype Standardization for Statin-Induced Myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. octubre de 2014;96(4):470-6.
4. Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin on Drug Safety*. mayo de 2011;10(3):373-87.
5. Cooper DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *SLCO1B1*, *ABCG2*, and *CYP2C9* genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharma and Therapeutics*. mayo de 2022;111(5):1007-21.
6. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, Maxwell WD, McLeod HL, Voora D, et al. The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium: CPIC Guideline for *SLCO1B1* and Simvastatin-Induced Myopathy. *Clin Pharmacol Ther*. julio de 2012;92(1):112-7.
7. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *SLCO1B1* and Simvastatin-Induced Myopathy: 2014 Update. *Clin Pharmacol Ther*. octubre de 2014;96(4):423-8.
8. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1: a Genetically Polymorphic Transporter of Major Importance for Hepatic Drug Uptake. Koulou M, editor. *Pharmacol Rev*. marzo de 2011;63(1):157-81.
9. Turner RM, Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *JCM*. 20 de diciembre de 2019;9(1):22.
10. Ramsey LB, Gong L, Lee S, Wagner JB, Zhou X, Sangkuhl K, et al. PHARMVAR GENEFOCUS : *SLCO1B1*. *Clin Pharma and Therapeutics*. 27 de julio de 2022;cpt.2705.
11. Sangkuhl K, Claudio Campos K, Cavallari LH, Agundez JAG, Whirl Carrillo M, Duconge J, et al. PharmVar GeneFocus: *CYP2C9*. *Clin Pharma and Therapeutics*. septiembre de 2021;110(3):662-76.
12. Wilke RA, Reif DM, Moore JH. Combinatorial Pharmacogenetics. *Nat Rev Drug Discov*. noviembre de 2005;4(11):911-8.
13. *SLCO1B1* Variants and Statin-Induced Myopathy — A Genomewide Study. *N Engl J Med*. 21 de agosto de 2008;359(8):789-99.
14. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD, et al. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes: Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA*. 15 de septiembre de 2004;292(11):1307.
15. Chung J, Cho J, Yu K, Kim J, Oh D, Jung H, et al. Effect of Δ variant alleles on the pharmacokinetics of pitavastatin in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. octubre de 2005;78(4):342-50.
16. Hipsley-Cox J, Coupland C. Individualising the risks of statins in men and women in England and Wales: population-based cohort study. *Heart*. 1 de junio de 2010;96(12):939-47.
17. Thompson PD. Statin-Associated Myopathy. *JAMA*. 2 de abril de 2003;289(13):1681.



"En los pacientes metabolizadores lentos para *CYP2D6* se recomienda evitar el empleo de tramadol o codeína por falta de eficacia".

SEGURIDAD DEL PACIENTE

Antídotos

Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios,
Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid

Desde el Grupo de Trabajo de Antídotos se han elaborado infografías de los antídotos incluidos en el Procedimiento centralizado de gestión de antídotos con el objetivo de poner a disposición de los profesionales sanitarios, información sobre indicación, posología y forma de administración de dichos antídotos y evitar así posibles errores de medicación.

Podéis acceder a las infografías a través del Listado de antídotos disponible (Tabla 1) en el espacio "Procedimiento centralizado de gestión de antídotos" de la Intranet corporativa Salud@ (sin acceso desde fuera de la organización), en el siguiente enlace: Farmacia y productos sanitarios (<https://saludanv.salud.madrid.org/farmacia/Paginas/AntidotosProcedimientos.aspx>) o desde Listado de antídotos

(<https://aiccm.sharepoint.com/sites/FARMACIA/Lists/Listado%20Antdotos/AllItems.aspx>) para acceder desde fuera de la organización.

Será valorada cualquier sugerencia de corrección o propuesta de mejora que nos trasladéis.

Tabla 1. Listado de antídotos

Principio activo	Nombre comercial
Anticuerpos antidigoxina	DIGIFAB 40 MG VIAL C/1
Antitoxina botulínica A+B+C+D+E+F+G	BAT (BOTULISM ANTITOXIN HEPTAVALENT) 50 ML SOL INYECTABLE C/1
Azul de Metileno	AZUL DE METILENO FM 0,1% AMP PROVEBLUE 0,5% SOLUCION INYECTABLE
Azul de Prusia (Ferrocianuro férrico)	RADIOGARDASE-CS 500 MG CÁPSULAS DURAS C/36
Dantroleno	DANTRIUM 20 MG VIAL C/36
Desrazoxano	CARDIOXANE 500 MG POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, 1 VIAL
Dimercaprol	LIVCAPROL 50 MG/ML SOL INYECTABLE 2 ML C/2
Edetato cálcico disódico	SODIUM CALCIUM EDETATE 5% AMP 10 ML C/10
Edrofonio, bromuro	ANTICUDE 25 MG/2ML C/2
Edrofonio, cloruro	EDROPHONIUM INJECTION BP 10 MG/ML 1ML C/10 ANTIREX INTRAVENOUS INJECTION 1 ML 10 mg/ml
Etanol (Alcohol absoluto)	FÓRMULA MAGISTRAL ALCOHOL ABSOLUTO (ETANOL 100%) 10 ML
Fisostigmina	ANTICHOLIUM 2 MG/5ML SOL INYECTABLE C/5
Fomepizol	FOMEPIZOLE FOR INJECTION 1 G/ML VIAL 1,5 ML C/2
Glucagon	GLUCAGEN HIPOKIT 1MG VIAL POLVO
Glucarpidasa	VORAXAZE 1000 UI VIAL C/1
Hidroxocobalamina	CYANOKIT 5 G POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, 1 VIAL
Idarucizumab	PRAXBIND 2,5 G/50 ML SOL INYECTABLE Y PARA PERFUSIÓN C/2
Penicilamina	CUPRIPEN 250 MG CAPSULAS C/30
Pentetato cálcico trisódico	DITRIPENTAT-HEYL 1 G/5ML AMP C/5
Pralidoxima	CONTRATHION 200 MG/10 ML AMP C/10
Silibinina	LEGALON SIL 350 MG LI OFILIZADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, 4 VIALES
Suero antiofídico	VIPERATAB (SUERO ANTI OFIDICO) 100 MG/4 ML VIAL C/2
Uridina triacetato	VISTOGARD 10 G GRANULADOS SOBRES C/20

UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

España lidera la reducción del consumo de antibióticos en Europa

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 17 de noviembre de 2023
Referencia: AEMPS, 27/2023*

El Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) (<https://www.resistenciaantibioticos.es/es>), coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha organizado un año más la jornada por el Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos. El objetivo de esta jornada es concienciar sobre la amenaza que la resistencia a los antibióticos supone para la salud pública y fomentar el uso prudente de los mismos.

Para ello, el evento de este año ha acogido dos mesas redondas que han reunido a distintos expertos en formación y divulgación científica. El objetivo ha sido, por una parte, dar a conocer el trato que se le está dando a la resistencia antimicrobiana a nivel académico y las herramientas más apropiadas para formar a las nuevas generaciones. Por otro lado, se ha realizado un repaso de las diferentes estrategias que ponen en marcha los divulgadores científicos para favorecer el cambio de comportamiento en la sociedad en materias de salud. De este modo, esta jornada ha servido para acercar a los profesionales algunas herramientas básicas de comunicación que pueden utilizar en su día a día.

Comunicación y formación: claves frente a la resistencia

La jornada PRAN ha vuelto a estar amenizada por la doctora en Farmacia y divulgadora Marián García (@Boticariagarcia) y ha contado con la participación del Ministerio de Sanidad que, como de costumbre, ha mostrado su firme apoyo al PRAN.

El ministro de Sanidad en funciones, José Miñones, abrió el evento poniendo de manifiesto que “desde que el PRAN comenzase, nos hemos situado como el primer país con mayor reducción de consumo de antibióticos veterinarios y el tercero en salud humana a nivel europeo. España registra hoy una disminución del consumo de antibióticos del 17% en salud humana y del 69,5% en sanidad animal”.

A continuación, la directora de la AEMPS, María Jesús Lamas, realizó una presentación de las actividades y logros del PRAN de este año. Durante su intervención resaltó las Normas de Certificación para equipos PROA comunitarios y hospitalarios, que “han situado a España a la vanguardia europea”. En sanidad animal destacó la actualización del sistema de vigilancia de ventas de antimicrobianos para el cumplimiento del nuevo reglamento europeo de medicamentos veterinarios, además de la creación de un grupo de trabajo transfronterizo entre España, Portugal, Francia e Irlanda para la mejora de la disponibilidad de antimicrobianos y alternativas en el sector veterinario.

Bajo el título “La importancia de la formación frente a la resistencia antimicrobiana” y moderada por la pediatra y escritora Lucía Galán (@luciamipediatra), la primera mesa redonda se centró en conocer, de la mano de expertos, la importancia de abordar temas tan complejos como la resistencia a los antibióticos a nivel educativo, desde edades tempranas hasta la universidad, y las mejores estrategias para llevarlo a cabo.

En este sentido, la fundadora de Big Van Ciencia, Helena González, explicó cómo captar la atención de niños y adolescentes sobre este problema de salud global, y la manera más efectiva de explicárselo en esas edades. Por su parte, Ignacio López-Goñi, catedrático de la Universidad de Navarra, hizo su aportación en relación a la etapa universitaria y a la implementación de la estrategia One Health a nivel académico. La mesa también contó con la participación de la profesora de la Unidad de Microbiología de la Universidad Complutense de Madrid, Jéssica Gil, quien centró su intervención en el Proyecto MicroMundo como un proyecto en el que estudiantes universitarios se convierten en investigadores en busca de nuevos antibióticos. Por último, el estudiante de Farmacia y Gestión de Pymes de la Universidad de Salamanca, Jaime Suárez, aportó su expe-

riencia como organizador de iniciativas como la carrera PRAN “¡Corre sin resistencias!”.

La segunda mesa, titulada “Claves de la comunicación y el cambio de comportamiento en el ámbito de la salud”, estuvo moderada por el divulgador científico Luis Quevedo y puso su foco en dar visibilidad a la importancia de la divulgación científica y de la comunicación para el cambio de comportamiento en la lucha frente a la resistencia antimicrobiana. Esta mesa sirvió para abrir un diálogo entre los divulgadores Esther Gómez (@mienfermerafavorita), Guillermo Martín (@farmaenfurecida) y Víctor Algra (@UnVeterinario) en torno a las herramientas que utilizan en su día a día para concienciar sobre temas tan complejos como la resistencia a los antibióticos y, de este modo, lograr un cambio de comportamiento que promueva las buenas prácticas y el uso apropiado de estos medicamentos.

Antes de finalizar, María Santacreu, representando a la Unidad de Coordinación del PRAN, presentó la nueva campaña de este año para concienciar sobre el uso prudente de los antibióticos, que se está difundiendo durante este mes de noviembre en medios digitales.

Para clausurar el evento, la secretaria de Estado de Sanidad, Silvia Calzón, dedicó unas palabras destacando los puntos clave del evento, resaltando la importancia de la comunicación a la hora de formar y de concienciar sobre temas de salud, además de agradecer la importante labor que lleva a cabo el PRAN.

El Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos

El Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos es una iniciativa europea de salud pública anual que se celebra cada 18 de noviembre. Su objetivo es sensibilizar sobre la amenaza que la resistencia a los antibióticos supone para la salud pública y fomentar el uso prudente de los mismos.

Con motivo de este día, el PRAN desarrolla diferentes iniciativas como la III edición de "¡Corre sin resistencias!", la carrera que este año ha superado por el momento los 2000 participantes en diferentes ciudades españolas y que concluirá el día 19 de noviembre en Córdoba. El PRAN también se ha asociado a otros eventos deportivos como

la carrera Antena Solidaria en Barcelona.

Por otra parte, durante este periodo se está difundiendo en medios digitales la nueva campaña "Antibióticos, protegernos es su trabajo. El tuyo, usarlos bien", cuyo objetivo es explicar que los antibióticos no sirven para todo

y que no funcionan contra la gripe, el dolor de cabeza o el catarro. Además, utilizarlos frente a los virus hace que dejen de funcionar cuando realmente los necesitamos: contra las bacterias.

La EMA publica, junto con HMA y la CE, la primera versión de la Lista Europea de Medicamentos Críticos

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 13 de diciembre de 2023

Referencia: MUH, 23/2023

- El listado de medicamentos estratégicos publicado por la AEMPS, es una de las seis listas nacionales que se han tomado como base para la elaboración de esta lista
- La identificación de los medicamentos que componen el listado se ha revisado con la colaboración de todos los Estados miembro
- España fue el primer país en adoptar un listado de medicamentos estratégicos

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), junto con la Comisión Europea (CE), y el Grupo de Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA), han publicado la primera versión de la Lista Europea de Medicamentos Críticos (<https://www.ema.europa.eu/en/news/first-version-union-list-critical-medicines-agreed-help-avoid-potential-shortages-eu>). La identificación de los medicamentos que componen esta lista, que incluye principios activos para cubrir una amplia gama de áreas terapéuticas, vacunas y medicamentos huérfanos para tratar enfermedades raras, se ha revisado con la colaboración de todos los Estados miembro de la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo. La criticidad de estos medicamentos se asignó siguiendo una metodología acordada con pacientes, profesionales sanitarios e industria.

El Listado de Medicamentos Estratégicos (<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-estrategicos/>) publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), es una de las seis listas nacionales que se han tomado como base para la elaboración de esta lista. Con el listado publicado por la AEMPS el pasado 10 de mayo de 2022, España se convirtió en el primer país en adoptar una lista de medicamentos estratégicos. La Agencia ha colaborado y trabajado activamente en la elaboración de la lista europea.

La publicación de la Lista Europea de Medicamentos Críticos, que se ampliará en 2024 y se actualizará anualmente, no afectará a las listas nacionales existentes o por crear, si bien puede servir de apoyo. Además, ayudará a acelerar el análisis de la CE para detectar posibles vulnerabili-

dades sobre la cadena de suministro de medicamentos críticos, tal y como anunció la CE el pasado 24 de octubre. La publicación de esta lista de medicamentos críticos se recoge también en la nueva propuesta de normativa europea para asegurar su disponibilidad. La CE y el Grupo Directivo Ejecutivo sobre Desabastecimiento y Seguridad de Medicamentos de la EMA (MSSG, por sus siglas en inglés) podrán proponer medidas para abordar las vulnerabilidades en el suministro de estos medicamentos para, en última instancia, prevenir y mitigar la escasez.

Para ampliar la información sobre la lista, consultar su composición, cómo se estableció o cómo se utilizará, se puede consultar este documento de preguntas y respuestas: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-and-answers-union-list-critical-medicines_en.pdf



"No se debe continuar con antibióticos más de 24-48 horas en pacientes hospitalizados, a menos que haya evidencia clara de infección".

FARMACOVIGILANCIA

Informe de Actividad del Sistema Español de Farmacovigilancia en 2022

*Nota de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 9 de mayo de 2023
Referencia: MUH, 07/2023*

- En 2022 se recibieron un total de 60.261 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos
- En enero de 2023 se cumplieron 10 años de la implementación del formulario electrónico www.notificaRAM.es, disponible para los profesionales sanitarios y la ciudadanía. En este período, el 36% de las notificaciones enviadas directamente a los centros autonómicos de farmacovigilancia fueron remitidas a través de este formulario
- La AEMPS agradece la colaboración de los profesionales sanitarios y la ciudadanía, y recuerda la importancia de notificar cualquier sospecha de reacción adversa o, en el caso de las vacunas, de cualquier acontecimiento adverso. Esta información es muy relevante para identificar potenciales nuevos riesgos de los medicamentos para su posterior análisis

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado el Informe de Actividad del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), correspondiente al año 2022 (https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/Informe_Anuual_FV-2022.pdf), que incluye los aspectos más relevantes de los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos y acontecimientos adversos ocurridos tras la vacunación notificados en este período.

El SEFV-H está integrado por los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y coordinado por la AEMPS y uno de sus objetivos es promover la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos entre los profesionales sanitarios y la ciudadanía. El análisis de todos estos datos permite identificar potenciales nuevos riesgos asociados a los medicamentos, que deben investigarse en detalle por las agencias reguladoras.

En el año 2022 se han registrado un total de 60.261 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos o de acontecimientos

adversos tras recibir una vacuna. El 69.4% de las notificaciones fueron comunicadas directamente al SEFV-H y las restantes fueron notificadas mayoritariamente a través de la industria farmacéutica. Con respecto a los casos notificados directamente al SEFV-H, el 67% fueron realizados por profesionales sanitarios y el 33% por la ciudadanía. La tasa de notificación global en 2022 se estima en 88 casos por cada 100.000 habitantes.

En cuanto a la naturaleza de las sospechas de reacciones adversas notificadas durante el año 2022, los trastornos generales, del sistema nervioso y del sistema musculoesquelético fueron los más frecuentes.

Diez años de www.notificaRAM.es

En enero de 2013 la AEMPS puso a disposición de los profesionales sanitarios y de la ciudadanía un formulario electrónico equivalente a la llamada tarjeta amarilla que se había utilizado desde finales de los años 80 en formato papel. Este formulario electrónico, disponible en www.notificaRAM.es, y en las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos, está adaptado al tipo de notificador, profesional sanitario

o ciudadano/a y está disponible en las lenguas cooficiales. Dispone de textos de ayuda y permite notificar errores de medicación con daño garantizando el anonimato del notificador.

A lo largo de estos 10 años, de las 211.875 notificaciones enviadas directamente a los centros autonómicos de farmacovigilancia, el 36% fueron remitidas a través de este formulario.

Los casos recogidos a través de www.notificaRAM.es han permitido al SEFV-H iniciar el estudio de nuevas señales, que han sido evaluadas en Europa y han dado lugar a cambios en las fichas técnicas y prospecto de los medicamentos como, por ejemplo, el sarcoma de Kaposi con los medicamentos anti-TNF, la hiponatremia con vortioxetina o el fenómeno de Raynaud con labetalol.

Desde la AEMPS, agradecemos a los profesionales de la salud y a la ciudadanía el esfuerzo de notificar las sospechas de reacciones adversas. Su colaboración es esencial para mejorar el conocimiento sobre los medicamentos.



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

Fluoroquinolonas de administración sistémica o inhalada: recordatorio sobre las restricciones de uso

*Nota de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 23 de octubre de 2023
Referencia: MUH (FV), 7/2023*

- **Las fluoroquinolonas sistémicas e inhaladas se asocian a reacciones adversas que, aunque se presentan muy raramente, son graves, incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles**
- **Estos medicamentos solo deben prescribirse para las indicaciones autorizadas y tras realizar una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos en cada paciente**
- **Algunos datos de estudios recientes sugieren que las fluoroquinolonas se podrían seguir prescribiendo fuera de las indicaciones autorizadas**
- **La AEMPS ha llevado a cabo una encuesta para evaluar el conocimiento en relación con las restricciones de uso de fluoroquinolonas de administración sistémica o inhalada entre profesionales sanitarios cuyos resultados muestran, sin embargo, un alto grado de conocimiento**

Las fluoroquinolonas son antibióticos sintéticos utilizados para el tratamiento de un amplio espectro de infecciones bacterianas entre las que se incluyen infecciones de las vías urinarias y respiratorias, del aparato genital y gastrointestinal, así como infecciones cutáneas, óseas y articulares.

En España están disponibles medicamentos que contienen los siguientes principios activos: ciprofloxacino, delafloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino y ofloxacino. Pueden consultarse todas las marcas comerciales de los medicamentos con estos principios activos actualmente comercializados en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

La seguridad de este tipo de antibióticos ha sido objeto de evaluación en varias ocasiones a lo largo de los últimos años, habiéndose restringido sus indicaciones terapéuticas (ver nota informativa MUH (FV), 14/2018).

Este año se han dado a conocer los resultados de un estudio (EUPAS37856) realizado entre 2016 y 2021 en seis bases de datos europeas (España, Bélgica, Francia, Alemania, Países Bajos y Reino Unido), que sugieren que estos medicamentos podrían seguir prescribiéndose fuera de las indicaciones autorizadas, a pesar de que su uso se ha reducido en el último período. No obstante, dadas las limitaciones del estudio, los resultados no son concluyentes.

Por esta razón, recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con el Plan Nacional fren-

te a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), ha realizado una encuesta para evaluar el grado de conocimiento y la comprensión de los mensajes clave de seguridad en relación con las restricciones de uso de fluoroquinolonas de administración sistémica o inhalada entre profesionales sanitarios que prescriben, dispensan o administran este grupo de antibióticos. Los resultados de la encuesta muestran una elevada tasa de respuestas respondidas satisfactoriamente por la gran mayoría de los profesionales sanitarios.

Además, los datos de consumo de fluoroquinolonas reflejan una reducción de un 27% en el sector comunitario y del 35% en el sector hospitalario entre 2018 y 2022. El consumo en el año 2022 expresado en DHD (dosis diaria definida por cada 1.000 habitantes y día), fue de 1,99 DHD en el sector comunitario y 0,18 DHD en el sector hospitalario (1).

No obstante, es importante recordar que la resistencia a los antibióticos representa un grave problema de salud pública, siendo el consumo de antibióticos un factor clave en el desarrollo y la propagación de las mismas. Los datos de consumo de 2022 indican que, a pesar de la disminución en el consumo observada en los últimos años, el grupo de las fluoroquinolonas es una de las familias de antibióticos más utilizadas, con un 9,5 % de las DHD del total de antibióticos (9,16% de las DHD del total de antibióticos en el sector comunitario y 11,34 % de las DHD del total de antibióticos en el sector hospitalario) (1).

Teniendo en cuenta los datos anteriormente expuestos, la AEMPS consi-

dera necesario recordar las siguientes recomendaciones de uso:

Información para profesionales sanitarios

- Las fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado no deben prescribirse:
 - o A pacientes que hayan sufrido previamente reacciones adversas graves tras la administración de un antibiótico del grupo de las quinolonas.
 - o Para el tratamiento de infecciones leves o autolimitadas (como faringitis, amigdalitis y bronquitis aguda).
 - o 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 no se puedan utilizar otros antibióticos que se recomiendan habitualmente para estas infecciones.
 - o 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.
- Las fluoroquinolonas sistémicas e inhaladas se asocian a reacciones adversas muy raras, graves, incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles. Estos medicamentos solo deben prescribirse para las indicaciones

autorizadas y tras realizar una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos en cada paciente.

- Estos medicamentos se deben prescribir con especial precaución a personas de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, pacientes que hayan recibido un trasplante de órgano sólido o pacientes tratados concomitantemente con corticosteroides, ya que en estos grupos, el riesgo de sufrir tendinitis y rotura tendinosa puede verse aumentado.
- Indique a los pacientes que interrumpen el tratamiento y acudan al médico ante la aparición de los primeros signos/síntomas sugestivos de una reacción adversa grave, como por ejemplo: tendinitis, rotura tendinosa, mialgia, debilidad muscular, dolor y/o tumefacción articu-

lar, neuropatía periférica y efectos sobre el sistema nervioso central.

Información para pacientes

- Los medicamentos que contienen ciprofloxacino, delafloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino u ofloxacino se han asociado a reacciones adversas que se presentan muy raramente pero que pueden ser graves. Además, algunas de ellas pueden ser de larga duración (persistentes durante meses o años), incapacitantes o potencialmente irreversibles.
- Estas reacciones adversas incluyen dolor en los tendones, los músculos y las articulaciones de las extremidades superiores e inferiores, dificultad para caminar, sensaciones anómalas en las extremidades tales como pinchazos, hormigueo, cosquilleo, entume-

cimiento o quemazón, trastornos sensitivos tales como disminución de la visión, del gusto, del olfato y de la audición, depresión, disminución de la memoria, fatiga intensa y trastornos graves del sueño.

- Si experimenta cualquiera de estas reacciones adversas después de tomar un medicamento que contenga alguno de los principios activos anteriormente mencionados, póngase en contacto con su médico inmediatamente, antes de continuar con el tratamiento.
- No debe tomar medicamentos antibacterianos que contengan alguno de los principios activos anteriormente mencionados si ha experimentado alguna reacción adversa grave con anterioridad al tomar una quinolona.

REFERENCIAS

1. Fuente: Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (<http://www.resistenciaantibioticos.es>). DHD: Dosis diarias definidas por 1000 Habitantes y por Día; Representa el número de habitantes que han utilizado el medicamento cada día durante un periodo de tiempo.

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.aemps.gob.es.

Metamizol y riesgo de agranulocitosis: la AEMPS mantiene las recomendaciones para prevenir el riesgo de agranulocitosis

*Nota de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 1 de diciembre de 2023
Referencia: MUH (FV), 9/2023*

- **La Agencia ha llevado a cabo una nueva revisión sobre la relación entre metamizol y el riesgo de agranulocitosis y ha concluido que no existen nuevos hallazgos que cambien el perfil de seguridad**
- **Se confirman las recomendaciones realizadas por la AEMPS en 2018 con el fin de prevenir esta reacción adversa o minimizar sus consecuencias en caso de que aparezca**

El principio activo metamizol es un analgésico y antipirético comercializado en España como medicamento sujeto a prescripción médica, desde hace más de 50 años, con diferentes nombres comerciales [Algi-Mabo, Metalgial, Nolotil, Metamizol EFG (monofármacos) y Buscapina Compositum (asociado a escopolamina)] (consultar la ficha técnica de los medicamentos con metamizol). La agranulocitosis es una reacción adversa conocida de este principio activo, descrita en su ficha técnica y prospecto. Aunque su frecuencia de aparición es muy baja, es

una reacción grave que puede llegar a producir la muerte del paciente.

En el año 2018 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) revisó la situación de metamizol en España con motivo de la notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia de casos de agranulocitosis, particularmente en pacientes de origen británico procedentes de un mismo notificador. Tras su evaluación, se concluyó que el número de casos notificados en los últimos años se había incrementado paralelamente al

aumento del consumo de este analgésico. Sin embargo, con los datos disponibles no era posible calcular la incidencia de agranulocitosis en pacientes expuestos a metamizol. A pesar de que se habían sugerido factores genéticos para explicar posibles diferencias de aparición de agranulocitosis entre poblaciones, no había datos que permitieran confirmar ni descartar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas diferentes.

La AEMPS publicó una nota informativa (MUH (FV), 15/2018) comunican-

do las conclusiones de la evaluación y emitiendo recomendaciones a los profesionales sanitarios sobre el uso de metamizol solo para tratamientos de corta duración, a la dosis mínima eficaz, y vigilando la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis. Además, se recomendaba realizar controles hematológicos en tratamientos prolongados, evitar su uso en pacientes con factores de riesgo e informar al paciente sobre la necesidad de interrumpir el tratamiento en caso de aparición de síntomas o signos de agranulocitosis. Asimismo, se recomendaba tener especial precaución en caso de pacientes de edad avanzada y no utilizar en pacientes en los que no fuera posible realizar controles hematológicos (p. ej. población flotante).

Recientemente, la AEMPS ha realizado una evaluación de la nueva in-

formación disponible desde entonces. Para ello, ha analizado la evolución del consumo de metamizol, los datos de notificación espontánea de casos de agranulocitosis y la literatura científica publicada en este período. Además, siguiendo las recomendaciones emitidas por el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS (CSMH) celebrado en septiembre de 2018, se ha realizado un estudio farmacoepidemiológico en la base de datos BIFAP (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público), que está pendiente de publicación (EUPAS41314). Como conclusión preliminar, este estudio confirma que la incidencia de agranulocitosis entre los pacientes que inician tratamiento con metamizol es muy baja, en el rango de 1 a 10 casos por millón de personas usuarias, en una población de pacientes representativa

de la práctica clínica real en España, incluidos pacientes que estaban en tratamientos durante varias semanas.

La AEMPS, en base a la revisión de toda la información disponible, ha concluido que no existen nuevos hallazgos que cambien el perfil del riesgo de agranulocitosis ya conocido para metamizol. Adicionalmente, esta revisión ha sido discutida en el seno del CSMH celebrado en octubre de 2023, en el que se ratificó la conclusión del CSMH de octubre de 2018, concluyendo que no existe nueva información que cambie el perfil de este riesgo ya conocido para metamizol.

La AEMPS seguirá evaluando el balance beneficio/riesgo de metamizol, y comunicará cualquier nueva información relevante sobre este asunto.

Pseudoefedrina: medidas para minimizar el riesgo de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)

Nota de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 4 de diciembre de 2023

Referencia: MUH (FV), 10/2023

- **Se han notificado algunos casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) tras el uso de medicamentos que contienen pseudoefedrina**
- **Tras la evaluación de la evidencia disponible, el PRAC ha recomendado no utilizar este principio activo en pacientes con hipertensión grave o no controlada, ni en pacientes con enfermedad renal grave (aguda o crónica) o con fallo renal**
- **Además, se advierte a los pacientes que suspendan de inmediato el tratamiento y busquen asistencia sanitaria si desarrollan síntomas de PRES o SVCR. Estos síntomas son cefalea intensa de aparición brusca, cefalea en trueno, náuseas, vómitos, confusión, convulsiones y/o alteraciones visuales**

La pseudoefedrina está autorizada en España sola o en combinación con otros principios activos para el alivio sintomático a corto plazo de la congestión nasal o sinusal causada por el resfriado común o la rinitis. En España se encuentran actualmente comercializados con dicho principio activo varios medicamentos: Cinfatos Complex, Cinfatos Descongestivo, Clarityne Plus, Frenadol Descongestivo, Gelocatil Gripe Con Pseudoefedrina, Grippal Con Pseudoefedrina y Dextrometorfano, Iniston Mucosidad y Congestión, Iniston Tos y Congestión Jarabe, Lasa Con Codeína, Narine Repetabs, Pharmafren, Pharmatusgrip, Reactine Cetirizina/Pseudoefedrina, Respidina Expectorante, Respidina, Stopcold, Rinobactil, Rino-Ebastel, Termalgin Resfriado, Vincigrip, Vincigrip Forte, Virlix Plus. Pueden consultarse todas las marcas comerciales, así como sus fichas técnicas y prospectos en el Cen-

tro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

Recientemente, se han notificado en la Unión Europea casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) tras el uso de pseudoefedrina. Ambas condiciones son muy infrecuentes, presentando una reducción del flujo sanguíneo cerebral por afectación de los vasos sanguíneos. Sus síntomas generalmente se resuelven con un diagnóstico y tratamiento rápidos, aunque en ocasiones pueden llegar a causar complicaciones graves y ser potencialmente mortales. Sin embargo, no se han notificado casos mortales de PRES o SVCR con pseudoefedrina.

A raíz del conocimiento de dichos casos, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC,

por sus siglas en inglés), de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha llevado a cabo una revisión de toda la evidencia disponible. Tras finalizar la evaluación, el PRAC ha recomendado la contraindicación del uso de los medicamentos que contienen pseudoefedrina en pacientes con hipertensión grave o no controlada y en pacientes con enfermedad renal grave (aguda o crónica) o con fallo renal, al ser condiciones que incrementan el riesgo de PRES y SVCR.

El PRAC también recomienda que los profesionales sanitarios adviertan a los pacientes sobre la necesidad de suspender el tratamiento inmediatamente y buscar asistencia sanitaria si desarrollan síntomas de PRES o SVCR, tales como cefalea intensa de aparición brusca, cefalea en trueno, náuseas, vómitos, confusión, convulsiones y/o alteraciones visuales.

Las recomendaciones deberán ser ratificadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas y, en último término, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la Unión Europea.

Las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con pseudoefedrina serán actualizados con esta nue-

va información de seguridad y serán publicados en CIMA.

Información para pacientes

- ▶ No tome medicamentos que contengan pseudoefedrina si tiene la tensión arterial muy alta (hipertensión) o no controlada con su medicación.
- ▶ No tome medicamentos que contienen pseudoefedrina si padece

enfermedad renal grave (aguda o crónica) o fallo renal.

- ▶ Deje de utilizar el medicamento y acuda urgentemente al médico si experimenta dolor de cabeza intenso y repentino, náuseas, vómitos, confusión, convulsiones y/o alteraciones visuales.

Lamotrigina: reacciones adversas cutáneas graves asociadas al alelo HLA-B*1502

Se ha demostrado que el alelo HLA-B*1502 en individuos de origen asiático (principalmente chinos Han y tailandeses) está asociado al riesgo de desarrollar síndrome de Stevens-Johnson

(SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) durante el tratamiento con lamotrigina. Si se detecta que el paciente es HLA-B*1502 positivo, hay que considerar cuidadosamente el uso de

lamotrigina. Este mismo alelo también se asocia a estas reacciones adversas con carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína y flucloxacilina.



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

ERRORES DE MEDICACION

Paracetamol - errores de medicación en niños

Características del error

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 15 mg/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 existente en la web de la Comunidad de Madrid, para ratificar la dosis a administrar

Insulina

Características del error

A través del Portal de Uso Seguro del Medicamento (PUSM) hemos tenido conocimiento, de dos errores de medicación uno procedente de la Red de Farmacias Centinela y otro de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria, con las plumas precargadas de ABASAGLAR 100 UNIDADES/ML KWIKPEN y TOUJEO 300 UNIDADES/ML. El origen de ambos errores fue la administración por parte del paciente y las causas que lo motivaron fueron la falta de conocimientos sobre la forma correcta de su administración. En el segundo caso el paciente precisó ingreso hospitalario.

Procedencia Red de Farmacias Centinela:

Prescriben una insulina lenta a una paciente sin haber sido adiestrada correctamente en el empleo de los dispositivos y la paciente refiere problemas a la hora de administrarse la insulina durante los primeros dos meses de tratamiento. Acude a la farmacia con el medicamento y comprobamos que no

se ha administrado durante estos dos meses la insulina por no haber retirado correctamente la primera aguja. Ello ha originado un impedimento para la colocación de las correspondientes agujas en todos y cada uno de los momentos en que debía de utilizar el dispositivo.

Procedencia Atención Primaria:

Paciente de 90 años que vive solo, autónomo, pero algo lento en las actividades diarias. En tratamiento antidiabético con Toujeo 66 unidades y antidiabéticos orales. Acude a urgencias por presentar "hi" en su glucómetro. Llama la atención la dosis tan alta de insulina que tiene ya que pesa 60 kg y presenta mal control de su diabetes. La médico de urgencias solicita al paciente que le enseña como se pincha la insulina y el paciente pone la aguja insertada en el boli de insulina correctamente, pero sin quitar el capuchón protector de la aguja se la pone en el abdomen. El paciente reconoce que no sabía que había que quitar el capuchón de la aguja, de hecho, no sabía que había un capuchón. Posiblemente el mal control de su diabetes se debe a

que no se está administrando la insulina basal al no introducir la aguja en el abdomen. El paciente precisó ingreso hospitalario.

Durante el periodo enero 2021 al 13 mayo 2021, se han notificado 52 errores de medicación con origen en la administración por el paciente (5,66%; n=947), de los que 6 casos han tenido consecuencias para el paciente (0,63%).

Recomendaciones:

- ▶ Es importante seguir realizando educación diabetológica periódicamente a los pacientes para comprobar que realizan correctamente las técnicas de autoadministración de la insulina, incluso en pacientes que llevan años con el mismo tratamiento.
- ▶ También es importante mantener la comunicación entre las oficinas de farmacia y primaria para la detección precoz de este tipo de errores de medicación.



"Se debe vigilar los niveles de prolactina en los pacientes diagnosticados de trastorno mental grave que sean tratados con antipsicóticos."

CASO CLÍNICO

Toxicidad por azatioprina en una paciente portadora de mutación del gen NUDT15

Ana CASAJÚS REY, Antía GÓMEZ FERNÁNDEZ, Pablo ZUBIAUR
Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Introducción

Los fármacos tiopurínicos, o tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina) son análogos de nucleósidos de purina, que desencadenan la muerte celular (1). Estos fármacos se utilizan ampliamente para el tratamiento de trastornos sanguíneos como la leucemia, y para el tratamiento de trastornos autoinmunes (ej. enfermedad de Crohn y artritis reumatoide). Además, se utilizan como inmunosupresores en receptores de trasplantes de órganos. En marzo de 2011, el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC, del inglés, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) publicó su guía clínica sobre la prescripción de tiopurinas y TPMT, que se actualizó en octubre de 2018 incluyendo la NUDT15 (2). A continuación, se expone un caso clínico de toxicidad por tiopurinas con explicación farmacogenética (3).

Caso clínico

Una mujer de 22 años fue diagnosticada de síndrome de Sjögren el 27 de enero de 2015, para lo que tomaba 5 mg de prednisona diarios y 2 mg de tacrolimus en días alternos. El 26 de octubre de 2016, acudió al médico con una elevada proteinuria, que indicaba un inadecuado control de la enferme-

dad. Su médico decidió suspender el tratamiento con tacrolimus e iniciar azatioprina 50 mg/día, previo genotipo de TPMT, de acuerdo con su fenotipo metabolizador normal.

La paciente desarrolló leucopenia grave tras tomar el fármaco durante 21 días. Se suspendieron inmediatamente todos los fármacos y fue ingresada en el Servicio de Reumatología el 19 de noviembre de 2016. Durante su hospitalización, se le administró factor estimulante de colonias de granulocitos (30 µg/día), hematíes (2 U/día) y otros tratamientos de apoyo. El aspirado de médula ósea mostró hipoplasia de los granulocitos y de la serie megacariocítica, lo que indicaba una detención aguda de la hemopoiesis. Finalmente, la paciente se recuperó el día 10 de diciembre y su médico optó por la terapia biológica como tratamiento de seguimiento.

Durante su ingreso se realizó el genotipado retrospectivo para el gen NUDT15 que mostró que la paciente era metabolizadora lenta de esta enzima (*3/*3) y por lo tanto parece que fue el causante de la reacción adversa de la paciente.

Discusión y conclusión

Esta paciente presenta toxicidad por azatioprina. Las reacciones adversas

(RAM) más frecuentes causadas por los tiopurínicos son la hepatotoxicidad, la intolerancia digestiva y la mielotoxicidad, siendo esta última la RAM más frecuente y potencialmente mortal producida por estos fármacos (1,4). Los individuos que heredan dos alelos de TPMT de pérdida completa de función se asocian con un riesgo significativamente mayor de RAM, ya que los metabolitos activos se acumulan a dosis estándar de tiopurinas. Sin embargo, en un 20% de los pacientes, el genotipo de TPMT no es capaz de explicar, por sí solo, la toxicidad asociada al uso de tiopurinas. De tal forma que, recientemente han sido identificadas otras variantes en el gen NUDT15 (nudix hidrolase 15) que también se relacionan con la toxicidad de estos fármacos. Por ello, desde el año 2018 el CPIC incluyó en sus guías también el gen NUDT15 a la hora de realizar recomendaciones para fármacos tiopurínicos. En la unidad de farmacogenética del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa, se ofrece el genotipado de TPMT y NUDT15, implicados en las RAM por tiopurinas. Esta prueba se debe realizar antes de administrar el fármaco a los pacientes.

REFERENCIAS

1. Moon W, Loftus EV. Review article: recent advances in pharmacogenetics and pharmacokinetics for safe and effective thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43(8):863-883.

2. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(5):1095-1105.

3. Fei X, Shu Q, Hua BZ, Wang SY, Chen ZY, Ge WH, et al. NUDT15 R139C variation increases the risk of azathioprine-induced toxicity in Chinese subjects: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(17):e0301.

4. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnott D, Théorêt Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118(4):705-13.

Si necesita ayuda para la notificación de reacciones adversas a medicamentos, se puede poner en contacto con el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital (Dra. Gina Paola Mejía, Dra. Susana Almenara de Riquer, Dra. Diana María Campodónico, Dra. Antía 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

UAM

Universidad Autónoma
de Madrid

IF TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento / Drug Discovery