

:: ÍNDICE ::

Ajuste de dosis de antipsicóticos en función del genotipo de CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2

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



EDITORIAL

- Hacer universidad: el “Still” en sesión clínica

ARTÍCULO

- Ajuste de dosis de antipsicóticos en función del genotipo de *CYP2D6*, *CYP3A4* y *CYP1A2*

FARMACOGENÉTICA

- La AEMPS lanza una base de datos de biomarcadores farmacogenómicos en fichas técnicas

FARMACOVIGILANCIA

- Informe Anual de Farmacovigilancia
- Etopósido: aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad cuando se utilizan filtros en línea
- BEKEMV: medidas de prevención, detección, seguimiento y gestión de riesgos asociados a eculizumab
- Fentanilo transmucoso: actualización sobre tolerancia y trastorno por consumo de opioides
- Acetato de glatiramero: reacciones anafilácticas
- Etambutol: DRESS
- Litio: síndrome de Brugada, interacción con topiramato, cirugía bariátrica
- Mercaptopurina: trastornos metabólicos y nutricionales, interacciones y embarazo
- Naproxeno: embarazo
- Buprenorfina: interacciones, tolerancia y trastorno por consumo de opioides
- Diclofenaco tópico: riesgo en el embarazo
- Levofloxacino: mioclonía, trastornos de la sangre
- Atorvastatina: administración concomitante con daptomicina y riesgo de miopatía y rhabdomiólisis
- Ceftazidima: reacciones adversas cutáneas graves

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Metotrexato
- Problemas en la interpretación de la prescripción

CASO CLÍNICO

- Clopidogrel y *CYP2C19*

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

- Prescripción en MUP: aspectos básicos

EDITORIAL

Hacer universidad: el “Still” en sesión clínica

Repasando mi cuaderno de notas, fechado en la primavera de 2009, leo una reseña relacionada con la enfermedad de Still. El “Still” es una enfermedad inflamatoria sistémica y autoinmune, con una incidencia de 1-10 casos/100.000, que se inicia en edades tempranas (25-40 años), con ligero predominio en la mujer y que cursa con picos febriles vespertinos, rash asalmonado y poliartritis generalmente sistémica. Así pintó este cuadro el doctor Pablo Talavera del Olmo (Servicio de Reumatología) en la sesión clínica general del Hospital Universitario de La Princesa (Madrid) celebrada en 2009, quien incluyó el Still entre las enfermedades que cursan con fiebre de origen desconocido.

Pablo presentó dos de los 25 casos de enfermedad de Still del adulto que componen la casuística del Servicio. El primero se refería a una paciente peruana de 36 años que acudió a consulta aquejada de un cuadro de fiebre vespertina de hasta 39°C, rash, odinofagia y poliartritis sistémica. La velocidad de sedimentación globular (VSG), la ferritina y la proteína C reactiva (PCR) estaban por las nubes. El tratamiento de esta paciente se inició con 30 mg/día de prednisona oral, que produjo tan solo un control parcial de la enfermedad. Se recurrió entonces a fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), concretamente al metotrexato oral, que luego se siguió de su administración intravenosa, 50 mg/semana, que tampoco controló de manera completa la enfermedad. Se echó mano a continuación de los emergentes tratamientos biológicos, comenzando con el anti-TNF α infliximab, que logró un control parcial de la enfermedad durante 18 meses de tratamiento. También se utilizó el anakinra, un bloqueante del receptor para la interleucina 1. Finalmente, a pesar del uso combinado de inmunodepresores (azatioprina asociada a glucocorticoides, ciclosporina A, ciclofosfamida, clorambucilo), y tras 8 años de tormentosa enfermedad y múltiples ingresos, la paciente falleció como consecuencia de un cuadro de amiloidosis secundaria, enterocolitis por citomegalovirus y sepsis.

Mejor fue la evolución del segundo paciente presentado en la sesión clínica de 2009, un hombre de 35 años que acudió en el año 2000 a la consulta de reumatología con un cuadro febril de origen desconocido, un rash eritematoso y una poliartralgia, con marcada elevación de la VSG, PCR y ferritina. La indometacina yuguló la fiebre. Se le trató con prednisona (30 mg/día), metotrexato (20 mg/día) y después con leflunomida (20 mg/día). Posteriormente se recurrió al anakinra.

Los dos casos son ejemplos de enfermedad de Still del adulto. El segundo caso, con una evolución más favorable, representa al 80% de los pacientes que se controlan razonablemente bien con FAME. El primer caso representa al 20% de pacientes más graves, que requieren de los tratamientos biológicos. En el debate se planteó el problema de los tratamientos biológicos, y del riesgo de producción de reacciones adversas debido al bloqueo de las vías de señalización intracelular relacionadas con el proceso inflamatorio. El uso de estos medicamentos tan eficaces también conlleva el riesgo de hepatotoxicidad o de instauración de una enfermedad infecciosa debido a la inmunosupresión, por ejemplo la tuberculosis. También se han identificado recientemente algunos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada al uso de los anti-TNF α .

En el café que siguió a la sesión, tres internistas (doctores Fernando Moldenháuer, Julio Romero y José María Castrillo), un reumatólogo (doctor Pedro Sabando) y un farmacólogo (servidor) continuamos el debate sobre la inflamación. Surgió la pregunta de hasta qué punto debemos suprimir con fármacos, y de forma indiscriminada, un proceso que como la inflamación, tiene un importante papel de defensa del organismo ante una determinada agresión. La eficacia de la medicación biológica es espectacular en la artritis reumatoide y la psoriasis, y menos en la enfermedad de Crohn. Los potenciales efectos adversos y el elevado coste de los medicamentos biológicos (15-30.000 euros al año) obligan a seleccionar a los pacientes, que deben tratarse primero con las medicaciones clásicas, cuya eficacia está fuera de toda duda. Sin embargo, estas medicaciones (glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos, metotrexato, inmunosupresores) poseen también un notable perfil de reacciones adversas.

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

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

Jesús Novalbos Reina

MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS

María González Bueno

Miguel Ángel Seguido Rodríguez

Susana González Rámila

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Marta de los Ríos Rodríguez

Irene Perea Antón

CONTROL DE CALIDAD

Jaime Pérez Calvo

Jorge Toyo Argüelles

GESTOR DE DATOS

David Blanco Collado

ENFERMERA DE ENSAYOS

Tamara de la Torre Muñoz

Raquel Saiz Martínez

INVESTIGADORES PREDOCTORALES:

Gonzalo Villapalos García

Paula Soría Chacartegui

Eva Gonzalez Iglesias

Andrea Rodríguez Lopez

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Antía Gómez Fernández

Raúl Parra Garcés

Cristina Ramos del Moral

Fabio Mejías Fernández

Lucía Cañamero García

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

Ángel Lancho Sánchez

Carmen Rabadán Ungo

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Marisa Fernández Mora

Rebeca Manzanera 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 Marketing 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

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

DIRECCIÓN EN INTERNET:

[https://www.comunidad.madrid/hospital/](https://www.comunidad.madrid/hospital/laprincesa/profesionales/servicios-centrales/farmacologia-clinica)

[laprincesa/profesionales/servicios-](https://www.comunidad.madrid/hospital/laprincesa/profesionales/servicios-centrales/farmacologia-clinica)

[centrales/farmacologia-clinica](https://www.comunidad.madrid/hospital/laprincesa/profesionales/servicios-centrales/farmacologia-clinica)

A día de hoy, verano de 2024, 15 años después de aquella bonita y estimulante sesión clínica, me resulta grato recordar las sesiones clínicas generales de nuestro Hospital Universitario. El apellido “universitario” le viene bien en el contexto de la sesión clínica que comento. ¿Qué es la universidad sino

un conjunto de actividades docentes, científicas y asistenciales (caso del hospital) que conducen a la formación de personas con criterio médico y la creación de nuevo conocimiento? ¿Y en qué se basa la práctica clínica sino en el planteamiento de un problema, el “Still” y su solución, la terapéutica?

Pues eso; el Servicio de Reumatología de La Princesa, en aquella sesión clínica de 2009, hizo Universidad en todas sus vertientes.

Antonio G. GARCÍA
Médico y farmacólogo clínico

ARTÍCULO

Ajuste de dosis de antipsicóticos en función del genotipo de CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2

Aiara BLANCO HERNÁNDEZ¹ y Andrea RODRÍGUEZ LÓPEZ²

¹Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.

²Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

En este trabajo se recopila la información de la guía clínica del DPWG (Grupo de Trabajo Neerlandés de Farmacogenética) para las interacciones gen-fármaco entre los genes *CYP2D6*, *CYP3A4* y *CYP1A2* y los antipsicóticos (1).

Los antipsicóticos convencionales, tales como flupentixol, flufenazina (actualmente no comercializado en España), haloperidol, pimozida y zuclopentixol, inhiben los receptores de dopamina D2 y alivian los síntomas positivos asociados con trastornos psicóticos, como alucinaciones y delirios. No obstante, muestran una menor eficacia en el tratamiento de los síntomas negativos, como la apatía, la falta de energía, la reducción del movimiento y la afectividad, así como en los problemas cognitivos. Además, estos fármacos pueden provocar efectos adversos significativos, en particular síntomas extrapiramidales. Por otro lado, los antipsicóticos atípicos, como aripiprazol, brexpiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona, de forma adicional, bloquean el receptor de serotonina 5-HT_{2A}, lo que se asocia con un riesgo reducido de experimentar síntomas extrapiramidales y con una mejoría en el tratamiento de los síntomas negativos presentes en los trastornos psicóticos (1).

Los antipsicóticos son utilizados para abordar trastornos psiquiátricos disruptivos y es necesario llevar a cabo un seguimiento cercano de los pacientes debido a la frecuencia y gravedad de los efectos adversos.

GENES

Gen *CYP2D6*

CYP2D6 es un gen altamente polimórfico con numerosas variantes de las cuales se han identificado 172 alelos y multitud de subvariantes alélicas. Las variantes alélicas se clasifican en los siguientes grupos funcionales, se incluyen algunos ejemplos (1):

- Alelos con función normal: *1 y *2.
- Alelos con función reducida: *9, *10, *14, *17, *29 y *41.
- Alelos con pérdida completa de función: *3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *13, *15, *18, *19, *20, *21, *31, *36, *38, *40, *42 y *114.

Por otro lado, este gen también está sujeto a variaciones en el número de copias, representando las duplicaciones y multiplicaciones por *xN* (p. ej., *CYP2D6*1xN*, donde *N* representa el número de copias). Los alelos que tienen dos o más copias de genes con función normal se clasifican como alelos con función aumentada.

La combinación de alelos se emplea para establecer el diplotipo de un paciente. Se asigna un valor de actividad (*Activity Score*, AS) a cada grupo funcional, variando de 0 a 1. En casos donde un alelo contenga múltiples copias de un gen funcional, se multiplica el valor por el número de copias presentes. Por lo tanto, la puntuación de actividad de *CYP2D6* se calcula sumando los valores asignados a cada alelo. Este puntaje suele estar entre 0 y 3.0, aunque ocasionalmente puede exceder este límite. La actividad de *CYP2D6* se puede correlacionar con

un sistema de clasificación de fenotipo estandarizado (Tabla 1): aquellos pacientes con un AS de 0 son identificados como metabolizadores lentos (PM); aquellos con un AS de 0.25-1 se categorizan como metabolizadores intermedios (IM); aquellos con un AS de 1.25 a 2.25 se consideran metabolizadores normales (NM), y aquellos con un AS > 2.25 se clasifican como metabolizadores ultrarrápidos (UM) (2,3).

Gen *CYP3A4*

CYP3A4 también es un gen extremadamente polimórfico con 862 variantes, entre las cuales se han identificado más de 30 alelos y 30 subalelos. Sus alelos se clasifican en los siguientes grupos funcionales (1):

- Alelos con función normal: *1A, *1B y *1G.
- Alelos con función reducida: *16, *18A y *22.
- Alelos con pérdida completa de función: *6, *20 y *26.

Debemos destacar que Pharmvar actualizó la nomenclatura de *CYP3A4* y esta guía utiliza la denominación antigua, por ejemplo *1B actualmente se denomina *CYP3A4*1.001*. Así como, ni Pharmvar ni el CPIC asignan función a las variantes alélicas, pero el DPWG si diferencia tres fenotipos basados en el genotipo de *CYP3A4*: metabolizador normal (NM), metabolizador intermedio (IM) y metabolizador lento (PM) (Tabla 1).

Tabla 1. Asociación del genotipo CYP2D6 y CYP3A4 con el fenotipo.

Gen	Fenotipo	Valor de actividad (Activity Score, AS)	Ejemplos de genotipo
CYP2D6	UM	>2.25	*1x2/*1, *1x3/*1, *1x2/*10x3, *1/*10x7
	NM	1.25-2.25	*1/*1, *1/*10, *1/*41, *1x2/*41, *1/*41x2
	IM	0.25-1	*1/*4, *4/*10, *10/*41, *41/*41
	PM	0	*4/*4, *4/*6, *6/*6
CYP3A4	NM	Homocigotos y heterocigotos compuestos para alelos con función normal.	*1A/*1A, *1A/*1B, *1A/*1B
	IM	Heterocigotos para alelo de función reducida y alelos con pérdida completa de función.	*1A/*22, *1B/*16
	PM	Homocigotos y heterocigotos compuestos para alelos de función reducida y alelos con pérdida completa de función.	*22/*22, *16/*22, *16/*16

Gen CYP1A2

CYP1A2 también es un gen extremadamente polimórfico con 780 variantes, entre las cuales se han identificado más de 20 alelos que se están estudiando ya que no está bien definida su repercusión funcional. Se clasifican según su capacidad metabolizadora (1):

- Alelos con función normal: *1A, *1B, *1D, *1E, *1J, *1L, *1V y *1W.
- Alelos con función aumentada: *1F
- Alelos con función reducida: *1C
- Alelos con pérdida completa de función: *1K, *3, *4, *6 y *7.

No obstante, a día de hoy no hay ninguna recomendación con este gen.

Interacción fármaco-gen

La mayoría de los fármacos antipsicóticos son metabolizados por las enzimas CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2. En la Figura 1 se muestran las vías metabólicas de los fármacos antipsicóticos (1).

Recomendaciones farmacoterapéuticas

El DPWG recomienda una reducción de la dosis máxima para aripiprazol, brexpiprazol, haloperidol, pimozida, risperidona y zuclopentixol en PM de CYP2D6, y para pimozida y zuclopentixol en IM de CYP2D6.

Para haloperidol, recomienda un au-

mento de la dosis en 1.5 veces o el uso de un fármaco alternativo en UM de CYP2D6.

Para risperidona en UM de CYP2D6, recomienda un fármaco alternativo o el ajuste de dosis según la concentración máxima del metabolito activo paliperidona (9-hidroxi-risperidona).

Para zuclopentixol para UM de CYP2D6, se recomienda un aumento de la dosis hasta 1.5 veces la dosis inicial recomendada si la efectividad es insuficiente.

Por último, para quetiapina en PM de CYP3A4, recomienda una reducción al 30% de la dosis inicial recomendada, para indicaciones distintas a la depresión y elegir un fármaco alternativo no metabolizado por CYP3A4 para la depresión, como por ejemplo aripiprazol u olanzapina. Estas recomendaciones son similares a las propuestas por el CPIC para los alelos *20 y *22 para quetiapina.

Todas las recomendaciones descritas previamente se resumen en la Tabla 2 (1).

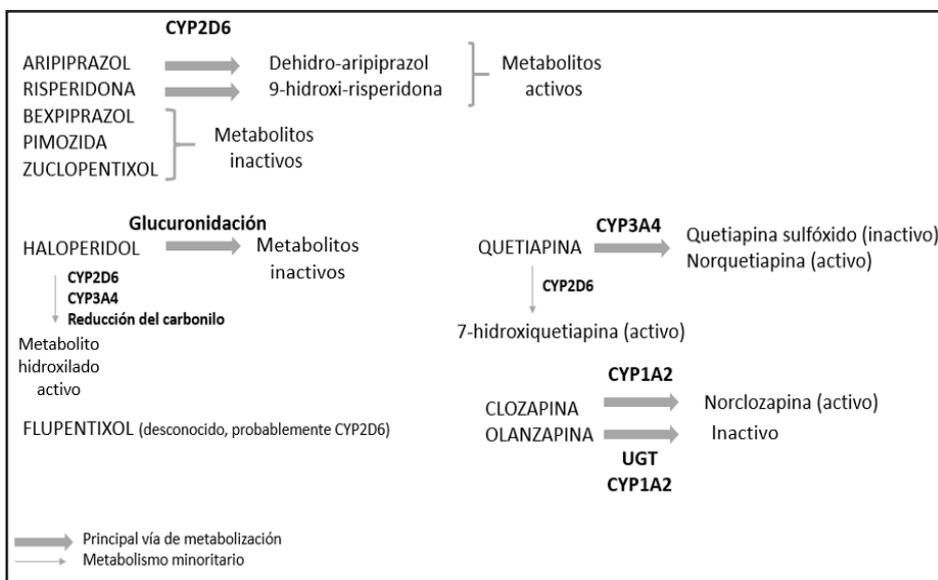


Figura 1. Ruta metabólica de los distintos fármacos antipsicóticos.

Tabla 2. Recomendaciones clínicas para el ajuste de dosis de antipsicóticos en función del genotipo y fenotipo de CYP2D6 y CYP3A4.

Fármaco	Gen	Fenotipo	Recomendación
Aripiprazol	CYP2D6	PM	Administrar máximo 10 mg/día o 300 mg/mes (68-75% de la dosis máxima).
Brexpiprazol	CYP2D6	PM	Reducción del 50% de la dosis inicial recomendada.
Haloperidol	CYP2D6	PM	Ajustar al 60% de la dosis inicial recomendada.
	CYP2D6	UM	Aumentar 1.5 veces la dosis inicial recomendada. Considerar el uso de antipsicóticos no metabolizados por CYP2D6.
Pimozida	CYP2D6	PM	La dosis máxima no debe exceder el 50% de la dosis máxima normal: - ≥12 años: 10 mg/día. - <12 años: 0.05 mg/kg/día (máximo 2 mg/día).
	CYP2D6	IM	La dosis máxima no debe exceder el 80% de la dosis máxima normal: - ≥12 años: 16 mg/día. - <12 años: 0.08 mg/kg/día (máximo 3 mg/día).
Risperidona	CYP2D6	PM	Administrar el 67% de la dosis inicial recomendada. En caso de efectos adversos, reducir al 50%.
	CYP2D6	UM	Considerar el uso de un fármaco alternativo o ajustar la dosis en función de la concentración máxima del metabolito activo (paliperidona) ^a .
Zuclopentixol	CYP2D6	PM	Reducción del 50% de la dosis inicial recomendada.
	CYP2D6	IM	Ajustar al 75% de la dosis inicial recomendada.
	CYP2D6	UM	No existe suficiente evidencia: - Si no hay eficacia, incrementar la dosis. - No exceder 1.5 veces la dosis inicial recomendada.
Quetiapina	CYP3A4 ^b	PM	- Depresión: usar un fármaco alternativo ^b . - Otras indicaciones: ajustar al 30% de la dosis inicial recomendada.

^aDosis oral 12 mg/día para adultos y mayores de 15 años con peso mínimo de 51 kg y 6 mg/día para menores de 15 años o peso inferior a 51 kg; dosis intramuscular 75 mg cada 2 semanas.

^bAripiprazol es menos dependiente de la enzima CYP3A4. Olanzapina no es metabolizado por CYP3A4.

Conclusión

Dado que no existen recomendaciones terapéuticas para CYP2D6-clozapina, CYP2D6-flupentixol, CYP2D6-olanzapina, CYP2D6-quetiapina, CYP1A2-clozapina y CYP1A2-olanzapina, el genotipado no aporta beneficios en estos casos.

Sin embargo, se concluye que el genotipado preterapéutico es potencialmente beneficioso para aripiprazol,

brexpiprazol, haloperidol, pimozida, risperidona y zuclopentixol y CYP2D6 y para la quetiapina y CYP3A4.

Variables como la disminución de la función renal y la medicación concomitante también podrían estudiarse en cada paciente para determinar la conveniencia del genotipado.

El Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa realiza un perfil farmacogenéti-

co de neuropsiquiatría, en el cual se realiza la determinación del genotipo de CYP2D6, obteniéndose un informe con las recomendaciones explicadas en este trabajo, como: el aripiprazol, el haloperidol y la risperidona; así como para otros fármacos interesantes en pacientes de esta especialidad, como pueden ser los antidepresivos tricíclicos, los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina o el sipo-nimod.

REFERENCIAS

1. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. Eur J Hum Genet [Internet]. 31 de marzo de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41431-023-01347-3>
2. Tablas de información específicas de genes PharmGKB. Gene-specific Information Tables for CYP2D6 (pharmgkb.org)
3. Base de datos PharmVar. <https://www.pharmvar.org/>

FARMACOGENÉTICA

La AEMPS lanza una base de datos de biomarcadores farmacogenómicos en fichas técnicas de medicamentos

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos
y Productos Sanitarios publicada el 29 de julio de 2024
Referencia: MUH, 16/2024*

- **La base de datos contiene las asociaciones principio activo-biomarcador farmacogenómico con mayor nivel de evidencia**
- **Se proporciona una descripción detallada de la información contenida en ficha técnica en relación con la asociación principio activo-biomarcador y el enlace directo a dicha ficha técnica**
- **El objetivo es facilitar la implementación de la farmacogenética y la medicina personalizada en el Sistema Nacional de Salud (SNS), alineado con la implementación de la Cartera Común de Servicios**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con el Instituto de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE), ha elaborado una base de datos de asociaciones principio activo-biomarcador (<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/base-de-datos-de-biomarcadores-farmacogenomicos/>), así como la información que afecta a la respuesta a fármacos y el manejo terapéutico contenidos en ficha técnica, facilitando la implementación de la farmacogenética y medicina personalizada en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Hasta el momento, solo la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) contaba con una base de datos de características similares a esta, siendo la de la AEMPS la primera presentada en Europa y en idioma español.

La nueva base de datos proporciona una lista de principios activos y biomarcadores asociados con un nivel alto de

evidencia científica (1A) en la asociación y/o incluidos en la ya aprobada Cartera Común de Servicios del SNS.

El objetivo es promover la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica, facilitando el acceso a la información regulatoria disponible y a las recomendaciones establecidas para cada principio activo. Esta herramienta es de vital importancia a raíz de la actualización de la cartera de servicios genómicos para el SNS, aprobada el 23 de junio de 2023 por el Ministerio de Sanidad y posteriormente ratificada por el Consejo Interterritorial del SNS. Se pretende así aplicar la medicina personalizada de precisión en el SNS, a partir de la implementación de la farmacogenética en la clínica. Esta estrategia permitirá seleccionar los fármacos más adecuados según las necesidades y el perfil genético de cada paciente, con el fin último de optimizar la eficacia y reducir el riesgo de efectos adversos.

Para su elaboración se ha partido de los datos recabados por el equipo de

trabajo a partir de las fichas técnicas contenidas en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>) (1).

Se incluye, para cada asociación, la información contenida en la ficha técnica y la sección en la que figura. Adicionalmente, también se identifican asociaciones que no contienen información en ficha técnica pero sí forman parte del catálogo de la Cartera Común de Servicios de pruebas genéticas y genómicas de acuerdo a determinadas guías clínicas.

En las siguientes actualizaciones se completará la base de datos con la inclusión de asociaciones principio activo-biomarcador con niveles de evidencia inferiores y se extenderá en el tiempo. Además, se incluirá un resumen de la recomendación de prescripción asociada según ficha técnica y un nivel de acción asignado a cada recomendación.

REFERENCIAS

1. Estévez-Paredes M, Mata-Martín MC, de Andrés F, Llerena A. Pharmacogenomic biomarker information on drug labels of the Spanish Agency of Medicines and Sanitary products: evaluation and comparison with other regulatory agencies. *Pharmacogenomics J.* 2024 Jan 17;24(1):2.



"Disponer del genotipo de CYP2D6, CYP2C19 y CYP2B6 puede ayudar a mejorar la respuesta y disminuir los efectos secundarios de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina".

FARMACOVIGILANCIA

Informe Anual del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 8 de julio de 2024
Referencia: MUH, 14/2024

- En 2023, se recibieron un total de 42.333 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos
- El SEFV-H, que celebra en 2024 su 40º aniversario, ha recogido durante estos años cerca de 600.000 casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos y acontecimientos adversos tras la vacunación, cuyo análisis ha originado numerosas señales de farmacovigilancia
- La AEMPS agradece la colaboración de los profesionales sanitarios y la ciudadanía, y recuerda la importancia de notificar cualquier sospecha de reacción adversa para poder identificar potenciales nuevos riesgos

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado el Informe Anual del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) (https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/Informe_Anuar_FV_2023.pdf), correspondiente al año 2023, que incluye los aspectos más relevantes de los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos y acontecimientos adversos ocurridos tras la vacunación y notificados en este período. En 2023, el SEFV-H registró 42.333 notificaciones de sospechas de reacciones adversas. El 57% del total fueron comunicadas directamente al SEFV-H y las restantes fueron notificadas mayoritariamente a través de la industria farmacéutica.

La tasa de notificación global en 2023 se estima en 50 casos por cada 100.000 habitantes. En cuanto a la naturaleza de las sospechas de reacciones adversas notificadas durante el año 2023, los trastornos generales, del sistema nervioso y del aparato digestivo fueron los más frecuentes.

El SEFV-H, integrado por los centros autonómicos de farmacovigilancia y coordinado por la AEMPS, tiene como uno de sus objetivos principales 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.

40º aniversario del SEFV-H

El SEFV-H celebra en el año 2024 cuatro décadas de dedicación a la protección de la salud pública a través de la vigilancia de la seguridad de los medicamentos. A lo largo de estos 40 años, se han recogido cerca de 600.000 casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos y acontecimientos adversos ocurridos tras la vacunación. Su análisis ha originado numerosas señales de problemas de seguridad cuya evaluación ha dado lugar a la actualización de la información sobre el medicamento involucrado.

El SEFV-H es un sistema consolidado que colabora con otras agencias y

organizaciones en la identificación de nuevos riesgos. Durante este periodo, ha sabido adaptarse a los cambios tecnológicos y legislativos, así como a las distintas necesidades surgidas, como la crisis sanitaria provocada por la COVID-19. En la actualidad sigue trabajando para mejorar su capacidad en la detección de señales de farmacovigilancia, por ejemplo, habilitando pasarelas informáticas o abordando aproximaciones basadas en procesamiento de lenguaje natural, entre otros.

La AEMPS agradece a los profesionales sanitarios y a la ciudadanía el esfuerzo de notificar las sospechas de reacciones adversas. Su colaboración es esencial para mejorar el conocimiento sobre los medicamentos.

Si tiene conocimiento de alguna reacción adversa relacionada con el uso de un medicamento, notifíquelo a través del portal NotificaRAM (<https://www.notificaram.es/Pages/CCAA.aspx#no-back-button>). Su colaboración notificando es esencial para tener un mayor conocimiento de estos productos y velar por su seguridad.



"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".

Etopósido: aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad cuando se utilizan filtros en línea durante la administración

Se ha observado un aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión de medicamentos que contienen etopósido (no fosfato de etopósido) cuando se utilizan filtros en línea durante la administración.

El etopósido está indicado para el tratamiento de diversos tipos de cáncer en adultos y pacientes pediátricos, incluyendo cáncer testicular, cáncer de pulmón microcítico, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia mieloide aguda, neoplasia trofoblástica gestacional y cáncer de ovario.

De acuerdo con la ficha técnica, algunos medicamentos citostáticos requieren el uso de filtros en línea durante su administración. Estos sistemas de filtrado constan de varios componentes y su función principal es retener partículas (1). Algunas directrices recomiendan el uso de filtros en línea para la perfusión continua o intermitente de etopósido (2). En la ficha técnica de medicamentos que contienen etopósido (a diferencia de la ficha técnica de fosfato de etopósido) no se menciona

el uso de filtros en línea. No se recomienda ni se prohíbe. Por lo tanto, es posible que se utilicen filtros en línea según la práctica médica local.

Se han publicado estudios que muestran un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión cuando se utilizan filtros en línea durante la administración (3-4). Se desconoce el mecanismo exacto, pero se sospecha que los solubilizantes utilizados en la formulación de medicamentos que contienen etopósido puedan interactuar con el filtro o el sistema de perfusión, y que sus componentes (por ejemplo, los plásticos) pasen a la solución.

Basándose en los datos disponibles en la literatura, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) considera que es al menos posible que exista una relación causal entre la administración de medicamentos con etopósido (no fosfato de etopósido) con un filtro en línea y el aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad. El PRAC concluyó que la

información de producto de los medicamentos que contienen etopósido (no fosfato de etopósido) para administración intravenosa debe modificarse en consecuencia.

Los filtros en línea no deben utilizarse durante la administración de medicamentos que contienen etopósido.

Actualmente se desconoce si el aumento del riesgo se produce con todos los tipos de filtros en línea o sólo con filtros en línea fabricados con determinados materiales. Los filtros en línea no deben utilizarse durante la administración de medicamentos que contienen etopósido.

Las recomendaciones anteriores son aplicables a medicamentos que contienen etopósido pero no a medicamentos que contienen fosfato de etopósido. Para los medicamentos que contienen fosfato de etopósido, se seguirán las recomendaciones sobre el uso de filtros en línea especificadas en su ficha técnica.

REFERENCIAS

1. Kim SH, Stollhof B, Krämer I. Auswahl und Umgang mit In-Line-Filtern zur parenteralen Applikation von Tumortherapeutika. Mainz, Germany: Krankenhauspharmazie; 2018;39:11-18.

2. BC Cancer Agency. Provincial Pharmacy Directive III-50-04: Management of Particulate During Sterile Preparation. Vancouver, British Columbia: BC Cancer Agency; 9 July 2014.

3. Tillman EM, Suppes SL, Miles N, Duty AM, Kelley KL, Goldman JL. Risks and mitigation strategies to prevent etoposide infusion-related reactions in children. *Pharmacotherapy*. 2021 Aug;41(8):700-706. doi: 10.1002/phar.2603. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34129705; PMCID: PMC8617599.

4. Dodier K, Laverdière I, Roy MJ. Etoposide hypersensitivity reactions associated with in-line filter use: A retrospective cohort study at CHU de Québec-Université Laval. *J Oncol Pharm Pract*. 2022 Dec 21:10781552221146801. doi: 10.1177/10781552221146801. Epub ahead of print. PMID: 36544381.

BEKEMV: medidas de prevención, detección, seguimiento cuidadoso y gestión adecuada de los posibles riesgos asociados a eculizumab

Riesgo de infección meningocócica grave y sepsis

Debido a su mecanismo de acción, el uso de eculizumab aumenta el riesgo de infección grave y sepsis, especialmente de infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*), para el paciente. Se han notificado casos de infecciones meningocócicas graves o mortales en pacientes tratados con eculizumab.

Deberán tomarse las siguientes medidas para minimizar el riesgo de infección y el riesgo de resultados desfavorables tras la infección:

- Vacunar a todos los pacientes con una vacuna contra *Neisseria meningitidis* al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis de eculizumab, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con eculizumab sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica.

- Se recomiendan las vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W135 para prevenir los serogrupos meningocócicos patogénicos más comunes. También se recomienda la vacuna contra el serogrupo B, cuando esté disponible.

- Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con eculizumab antes de

2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

- La vacunación se debe repetir acorde con las guías nacionales de vacunación para los pacientes tratados con inhibidores del complemento.

- Monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas de la enfermedad tras la vacunación recomendada. La vacunación o revacunación puede activar el complemento. Como resultado de ello, los pacientes con enfermedades mediadas por el

complemento, incluida la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) y el Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa), pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (en el caso de HPN) o la microangiopatía trombótica (en el caso de SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada se deben monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas de la enfermedad.

- Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con eculizumab. La sepsis se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con eculizumab.

- Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán antibióticos adecuados en caso necesario.

- Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. Los médicos deben explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con eculizumab y deben facilitarle la Guía para el paciente así como y la tarjeta de información para el paciente.

- Tratar con antibióticos profilácticos durante todo el período de tratamiento o hasta 2 semanas tras haber recibido la vacuna antimeningocócica a aquellos pacientes pediátricos para los que la vacunación no está recomendada o disponible, a los pacientes para los que está contraindicada la vacuna y a aquellos pacientes tratados con eculizumab antes de 2 semanas tras haber recibido la vacuna antimeningocócica.

- Proporcionar a los pacientes y/o padres/tutores legales de los niños la Guía informativa. Explíqueles en qué consiste la infección meningocócica y cuáles son los signos y síntomas más relevantes ante los que tendrán que mostrarse alerta:

- Cefalea con náuseas y/o vómitos
- Cefalea con rigidez de cuello o espalda

- Fiebre
- Erupciones cutáneas o sarpullidos
- Confusión
- Mialgias intensas asociadas a sintomatología pseudogripal
- Sensibilidad a la luz

- Proporcionar una Tarjeta de información. Explíqueles que deben llevarla en todo momento y durante los tres meses siguientes a la administración de la última dosis. Además, deben mostrársela a todos los profesionales sanitarios que les atiendan.

- Comentar con los pacientes y/o padres/tutores legales de los niños los beneficios y riesgos del tratamiento con eculizumab.

- Informar a los pacientes que, si sospechan que pueden tener una infección, deben acudir al médico inmediatamente.

- Informar a los pacientes y/o padres/tutores legales sobre el riesgo de daños metabólicos graves para los pacientes con Intolerancia Hereditaria a la Fructosa si se exponen al sorbitol intravenoso (el sorbitol está incluido en la formulación del biosimilar de eculizumab: BEKEMV).

Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con eculizumab deberá administrarse con precaución en pacientes con infecciones sistémicas activas (especialmente si son debidas a bacterias encapsuladas). Se han notificado casos de infecciones graves con especies de *Neisseria* (diferentes de *Neisseria meningitidis*), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas.

Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes. Los médicos informarán a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea, basándose en los consejos de prevención de otras infecciones de transmisión sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera adecuados y preservativos en pacientes sexualmente activos.

Vacune a los pacientes menores de 18 años contra *Haemophilus influenzae* y las infecciones por neumococo al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento con eculizumab y cumplir estrictamente con las recomendaciones nacionales de vacunación de cada

grupo de edad.

Infección por *Aspergillus*:

Se han notificado casos de infección por *Aspergillus*, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con eculizumab.

Considere los siguientes factores de riesgo para la infección por *Aspergillus*:

- Uso de corticoesteroides a largo plazo,
- Tratamientos inmunosupresores,
- Pancitopenia grave,
- Exposición a lugares de construcción o demolición,
- Insuficiencia pulmonar o infección por *Aspergillus* preexistente.

Si se identifica alguno de los factores de riesgo mencionados antes de iniciar el tratamiento con eculizumab, se recomienda adoptar las medidas adecuadas para mitigar el riesgo de infección por *Aspergillus*.

Reacciones debidas a la perfusión

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, la administración de eculizumab puede causar reacciones debidas a la perfusión o inmunogenicidad, que podrían acarrear reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia).

Se debe monitorizar a los pacientes durante una hora después de la perfusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de eculizumab, la perfusión puede enlentecerse o suspenderse a criterio del médico. En caso de perfusión más lenta, el tiempo total de perfusión no puede superar las dos horas en adultos y las cuatro horas en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Inmunogenicidad

En los diferentes ensayos clínicos se han detectado, de forma infrecuente, respuestas de anticuerpos en pacientes tratados con eculizumab. No se ha observado una correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los eventos adversos.

Advertencia del contenido de sorbitol

Cada ml de este medicamento (BEKEMV) contiene 50 mg de sorbitol (E420).

Este medicamento está contraindicado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. Además, también se encuentra contraindicado en bebés y niños (menores de 2 años), puesto que puede no haberse diagnosticado todavía la intolerancia hereditaria a la fructosa.

En aquellos pacientes que presenten esta intolerancia, se desarrolla una aversión espontánea a los alimentos que contienen fructosa, pudiendo ocasionar los siguientes síntomas (vó-

mitos, trastornos gastrointestinales, apatía o retraso del crecimiento). Por lo tanto, antes de administrar este biosimilar de eculizumab al paciente, se deberá revisar su historia clínica para determinar si existen síntomas de esta intolerancia.

Tras la administración intravenosa de un medicamento que contenga sorbitol, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa podrían presentar hipoglucemia, acidosis metabólica, convulsiones, coma y podría

llegar a poner en peligro su vida. En caso de administración involuntaria a un paciente que presenta o se sospecha de intolerancia a la fructosa, deberá interrumpirse inmediatamente la infusión, restablecerse una glucemia normal y estabilizar la función de los órganos mediante cuidados intensivos. La exposición crónica al sorbitol en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, podría provocar retraso en el desarrollo e insuficiencia renal y hepática.

Fentanilo transmucoso: actualización sobre tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)

El uso repetido de fentanilo transmucoso puede causar trastorno por consumo de opioides (TCO). El riesgo de TCO es mayor con dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento con opioides.

Antes de iniciar y durante el tratamiento con fentanilo, deben acordarse con el paciente la duración, los objetivos, y un plan de interrupción del tra-

tamiento (ver sección 4.2 de la ficha técnica). Hay que informar al paciente de los riesgos y signos del TCO, aconsejando a los pacientes que se pongan en contacto con su médico en caso de aparición de dichos signos.

Debido a los riesgos asociados a la exposición accidental, el uso indebido y el abuso, incluida la muerte, los pacientes y sus cuidadores deben man-

tener estos medicamentos en un lugar seguro y protegido al que no puedan acceder otras personas.

Se ha observado leucoencefalopatía tóxica en casos de sobredosis de fentanilo.

Acetato de glatiramero: pueden producirse reacciones anafilácticas meses o años después del inicio del tratamiento

- **Pueden producirse reacciones anafilácticas poco después de la administración de acetato de glatiramero, incluso meses o años después del inicio del tratamiento. Se han notificado casos con desenlace mortal.**
- **Se debe informar a los pacientes y/o cuidadores sobre los signos y síntomas de las reacciones anafilácticas y la necesidad de buscar atención médica urgente en caso de reacción anafiláctica.**
- **Si se produce una reacción anafiláctica, debe suspenderse el tratamiento con acetato de glatiramero.**

El acetato de glatiramero está indicado para el tratamiento de las formas recurrentes de esclerosis múltiple (EM). Las presentaciones aprobadas de acetato de glatiramero son la solución inyectable subcutánea de 20 mg/ml (una inyección diaria) y la de 40 mg/ml (tres inyecciones semanales). El acetato de glatiramero puede causar reacciones post-inyección, así como reacciones anafilácticas.

Tras una revisión de los datos disponibles en la Unión Europea sobre reacciones anafilácticas con acetato de glatiramero, se ha concluido que este medicamento se asocia a reacciones anafilácticas que pueden producirse poco después de su administración y

que pueden aparecer incluso meses o años después del inicio del tratamiento. Se han notificado casos con desenlace mortal.

Las reacciones anafilácticas notificadas con acetato de glatiramero 20 mg/ml y acetato de glatiramero 40 mg/ml solución inyectable son poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Se debe informar a los pacientes en tratamiento con acetato de glatiramero y sus cuidadores sobre los signos y síntomas de las reacciones anafilácticas y la necesidad de buscar atención médica urgente en caso de producirse. Esto es especialmente importante dada la gravedad de las reacciones anafilácticas y la posibilidad de autoad-

ministrar acetato de glatiramero en el entorno doméstico. Además, algunos de los signos y síntomas de una reacción anafiláctica pueden solaparse con reacciones post-inyección, lo que puede retrasar la identificación de una reacción anafiláctica.

Se actualizará el prospecto y ficha técnica de todos los medicamentos que contienen acetato de glatiramero con la nueva información relativa al riesgo de reacciones anafilácticas, incluidas las reacciones anafilácticas que se producen meses o años después del inicio del tratamiento, y las nuevas medidas que deben adoptarse.

Etambutol: DRESS

Se incluye DRESS (síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos) como reacción adversa cutánea grave, a las ya conocidas el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden poner en peligro la vida del paciente o ser mortales en asociación con el uso de etambutol.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y hacer una vigilan-

cia estrecha para detectar reacciones cutáneas. Si se sospecha la presencia de una reacción adversa cutánea grave, debe suspenderse inmediatamente la administración de etambutol y considerar una opción de tratamiento alternativa.

Si se confirma que el paciente ha desarrollado una reacción adversa grave como SSJ, NET o DRESS con el uso de etambutol, no se debe volver a tratar al paciente con este medicamento en ningún momento.

En los niños, la presentación de una erupción puede confundirse con la infección subyacente o con un proceso infeccioso alternativo. Hay que considerar la posibilidad de una reacción al etambutol en los niños que desarrollen síntomas de erupción y fiebre durante el tratamiento con etambutol.

Se añade DRESS como reacción adversa de frecuencia no conocida.

Litio: síndrome de Brugada, interacción con topiramato, cirugía bariátrica

El litio puede desenmascarar o agravar el síndrome de Brugada, una enfermedad hereditaria del canal cardíaco de sodio con alteraciones características del ECG (bloqueo de la rama derecha del haz de His y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas), que puede provocar parada cardíaca o muerte súbita. El litio no se recomienda en pacientes con síndrome de Brugada conocido o antecedentes familiares de síndrome de Brugada. Hay que proceder con precaución en pacientes con antecedentes familiares de parada cardíaca o muerte súbita.

En voluntarios sanos, se observó una reducción (18% para el área bajo la curva (AUC)) de la exposición sisté-

mica al litio durante la administración concomitante con 200 mg/día de topiramato. En pacientes con trastorno bipolar, la farmacocinética del litio no se vio afectada durante el tratamiento con topiramato en dosis de 200 mg/día; no obstante, se observó un aumento de la exposición sistémica (26% para el AUC) después de la administración de topiramato en dosis de hasta 600 mg/día. Se han notificado casos de toxicidad por litio al administrarse de forma simultánea con topiramato. Es necesario realizar un seguimiento estrecho de las concentraciones de litio cuando se coadministra con topiramato.

En pacientes que se han sometido a cirugía bariátrica, puede ser necesaria una dosis menor de litio como manteni-

miento. Hay que realizar un seguimiento estricto de las concentraciones de litio debido al riesgo de toxicidad por litio hasta que el peso se haya estabilizado.

Se añaden como reacciones adversas: Síndrome de Brugada (desenmascaramiento/empeoramiento) con frecuencia no conocida, hipercalcemia (muy frecuente), e hiperparatiroidismo, adenoma paratiroideo, hiperplasia paratiroidea y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) como reacciones adversas de frecuencia no conocida.

Mercaptopurina: trastornos metabólicos y nutricionales, interacciones y embarazo

Trastornos metabólicos y nutricionales: los análogos de las purinas (azatioprina y mercaptopurina) pueden interferir en la ruta de la niacina, lo que podría provocar un déficit de ácido nicotínico (pelagra). Se han notificado casos de pelagra con el uso de análogos de las purinas, sobre todo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Hay que considerar el diagnóstico de pelagra en pacientes con una erupción pigmentada localizada (dermatitis), gastroenteritis o déficits neurológicos, incluido el deterioro cognitivo e iniciar tratamiento farmacológico adecuado con suplementos de niacina/nicotinamida.

Interacciones: se han notificado reacciones entre la azatioprina, un pro-

fármaco de la 6-mercaptopurina, y el infliximab. Los pacientes que recibían azatioprina experimentaron aumentos transitorios de los niveles de 6-TGN (6 nucleótido de tioguanina, un metabolito activo de la azatioprina) y disminuciones del recuento medio de leucocitos en las semanas iniciales tras la infusión de infliximab, que recobraron los niveles previos al cabo de tres meses.

El metotrexato (20 mg/m² por vía oral) aumentó la exposición a la mercaptopurina en aproximadamente un 31% para el AUC y el metotrexato (2 o 5 g/m² por vía intravenosa) aumentó el AUC de la mercaptopurina en un 69% y un 93%, respectivamente. Cuando se administra simultáneamente con dosis altas de metotrexato, puede ser

necesario ajustar la dosis de mercaptopurina.

Embarazo: ocasionalmente se ha notificado colestasis del embarazo asociada al tratamiento con azatioprina (un profármaco de la 6-mercaptopurina). Si se confirma la colestasis del embarazo, debe realizarse una evaluación meticulosa del beneficio para la madre y del impacto sobre el feto.

Se añaden como reacciones adversas de frecuencia no conocida: esomatitis, queilitis, inflamación de las mucosas, pelagra y disminución de los factores de coagulación.

Naproxeno: embarazo

No existen datos clínicos sobre el uso de naproxeno durante el embarazo. Se desconoce si la exposición sistémica de naproxeno tras una administración tópica puede ser perjudicial para el embrión/feto, aunque sea menor en comparación con la administración oral. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, naproxeno no debería usarse a menos que sea es-

trictamente necesario. Utilizar siempre la dosis más baja y corta posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, el uso sistémico de inhibidores de la prostaglandina incluyendo naproxeno puede inducir a toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo puede exponer al feto y a la madre a una posible prolongación

del tiempo de sangrado y un retraso del parto. En consecuencia, naproxeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Se añaden como reacciones adversas de frecuencia no conocida DRESS (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) y el exantema fijo medicamentoso.

Buprenorfina: interacciones, tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)

El uso concomitante de buprenorfina con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede producir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte.

La administración concomitante de buprenorfina con anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica (p.ej. antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares y medicamentos contra el parkinson) puede resultar en un aumento de los efectos adversos anticolinérgicos.

Antes de iniciar el tratamiento con buprenorfina, es necesario acordar con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya la duración y los objetivos del tratamiento y una estrategia de suspensión del tratamiento, de acuerdo con las guías de manejo del dolor. Durante el tratamiento, es necesario un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento, considerar la suspensión

y ajustar la dosis en caso necesario. Cuando un paciente ya no requiera tratamiento con buprenorfina, puede ser recomendable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. Si no se consigue un control del dolor adecuado, hay que considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente. Buprenorfina no debe usarse durante más tiempo del necesario.

Se puede desarrollar tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TCO) tras la administración repetida de opioides como buprenorfina. El abuso o uso indebido intencionado de buprenorfina puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de presentar TCO es mayor en los pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos relacionados con el consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de bebidas alcohólicas), en fumadores o en pacientes con antecedentes perso-

nales de otros trastornos mentales (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Hay que informar al paciente sobre los riesgos y signos del TCO antes y durante el tratamiento. Es necesario advertir a los pacientes de que se pongan en contacto su médico si se observan estos signos. Es preciso hacer un seguimiento a los pacientes para detectar signos de comportamiento de búsqueda de fármacos (p. ej., solicitud de renovación anticipada del medicamento). Esto incluye la revisión de los opioides concomitantes y los psicofármacos (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, hay que considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Se añade caries dental como reacción adversa de frecuencia no conocida en la buprenorfina de administración sublingual.

Diclofenaco tópico: riesgo en el embarazo

No existen datos clínicos acerca del uso de diclofenaco tópico durante el embarazo. Aun en el caso de que la exposición sistémica sea inferior en comparación con la administración oral, se desconoce si la exposición sistémica de diclofenaco alcanzada después de la administración tópica puede ser perjudicial para un embrión o feto. Durante el primer y segundo trimestres de embarazo, no hay que utilizar diclofenaco tópico a menos que sea

estrictamente necesario. En caso de utilizarse, tanto la dosis como la duración del tratamiento deben ser lo más reducidas posible.

Durante el tercer trimestre de embarazo, el uso sistémico de inhibidores de la prostaglandina sintetasa, incluido el diclofenaco, puede provocar toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo, la madre y el feto pueden experimentar un tiempo de hemorragia prolongado y, por tan-

to, el momento del parto puede demorarse. Por lo tanto, diclofenaco tópico está contraindicado durante el último trimestre de embarazo.

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

Levofloxacin: mioclonía, trastornos de la sangre

Se han notificado casos de mioclonía en pacientes que reciben levofloxacino. El riesgo de mioclonía aumenta en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal si la dosis de levofloxacino no se ajusta según el aclaramiento de creatinina. Hay que interrumpir inmediatamente la administración de levofloxacino ante la primera aparición de mioclonía e iniciar

el tratamiento adecuado.

Durante el tratamiento con levofloxacino se puede desarrollar insuficiencia de la médula ósea, incluyendo leucopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, anemia aplásica o agranulocitosis. Si se sospecha de alguno de estos trastornos de la sangre, es necesario rea-

lizar recuentos sanguíneos. En caso de resultados anormales, hay que considerar la interrupción del tratamiento con levofloxacino.

Se añaden como reacciones adversas de frecuencia no conocida: insuficiencia de la médula ósea (incluyendo anemia aplásica), manía, mioclonía e hiperpigmentación de la piel.

Atorvastatina: administración concomitante con daptomicina y riesgo de miopatía y rabdomiólisis

La administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., atorvastatina) y daptomicina puede incrementar el riesgo de miopatía y/o rabdomiólisis. Debe considerarse la suspensión temporal del tratamiento con atorvastatina en pacientes

que estén tomando daptomicina, a menos que los beneficios de la administración concomitante superen los riesgos. Si no es posible evitar la administración concomitante, los niveles de creatinina cinasa (CK) deben medirse entre 2 y 3 veces por semana, y se

debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de miopatía.

Se añaden la vasculitis y la reacción liquenoide al fármaco, como reacciones adversas raras.

Ceftazidima: reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluidas síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (RFESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en relación con el tratamiento con ceftazidima. Estas reacciones pueden poner

en peligro la vida o resultar mortales, y su frecuencia es desconocida.

Se requiere informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas, y asegurar una vigilancia estrecha. Si aparecen signos o síntomas de estas reacciones, debe interrumpirse el tratamiento con ceftazidima inmediatamente y considerar

un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET, RFESS o PEGA con ceftazidima, no debe reiniciarse el tratamiento en ningún momento. Se añade la pustulosis exantemática generalizada aguda como reacción adversa de frecuencia no conocida.



"La prescripción de estatinas de acuerdo con el fenotipo farmacogenético de SLCO1B1, ABCG2 y CYP2C9 puede prevenir reacciones adversas musculoesqueléticas".

"Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de DPD en pacientes candidatos a recibir dihidropirimidinas (capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur) para evitar el riesgo de reacciones graves".

ERRORES DE MEDICACION

Metotrexato

Características del error

Desde el Portal de Uso Seguro de Medicamentos hemos tenido conocimiento, de un error de medicación con Metotrexato de administración semanal. Por error, el paciente se lo administra uno al día en lugar de uno a la semana, por lo que requiere consulta médica por los efectos adversos producidos. El caso, notificado desde una unidad funcional de gestión de riesgos de un hospital, 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 hipertransaminasemia, 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. Hay que tener en cuenta que los errores de dosificación con metotrexato pueden llegar a ser graves, tal y como indica la ficha técnica del medicamento.

ADVERTENCIA IMPORTANTE RESPECTO A LA POSOLOGÍA DE METOTREXATO SEMANAL COMPRIMIDOS: En el tratamiento de enfermedades reumáticas, o enfermedades de la piel que requieren una dosificación una vez por semana, metotrexato 2 5 mg comprimidos solo se debe tomar una vez por semana. Los errores de administración durante el uso de metotrexato comprimidos pueden producir reacciones adversas graves, incluida la muerte.

Recomendaciones:

- ▶ Tener precaución a la hora de dispensar metotrexato semanal para evitar dispensaciones excesivas debidas a un error de prescripción. Los errores de administración del metotrexato por parte del paciente pueden tener su origen en la prescripción, si no se selecciona correctamente la pauta posológica, pero si desde la Oficina de Farmacia se detectan estos errores, durante la dispensación, se pueden evitar errores que pueden ser GRAVES en el paciente.
- ▶ Durante el acto de dispensación, también se debe recordar al paciente la pauta que se debe administrar con el fin de evitar, también en este punto, el posible error.

Problemas en la interpretación de la prescripción

Características del error

A través del Portal de Uso Seguro del Medicamento (PUSM) hemos tenido conocimiento de un error de medicación procedente de una unidad funcional de gestión de riesgos de atención primaria, originado en la etapa de la administración por parte del paciente. El error se produjo a consecuencia de una falta de información al paciente unido a una interpretación errónea de la pauta de dosificación indicada en el informe de alta hospitalaria.

El caso fue el siguiente:

- El paciente acude a urgencias por TVP (trombosis venosa profunda) en MII (miembro inferior). Al alta se aporta informe con la pauta anticoagulante expresada en siglas y números que inducen a error al paciente. Indicaba: 1/12 h en Clexane y ½ en Sintrom en frases muy seguidas. Esto, unido a la falta de información que ofrece el

profesional al paciente y a que éste no se encontraba bien, hizo que el paciente entendiera que tenía que tomar mas anticoagulación de la indicada, por lo que el INR fue de 8 en el control que se hizo en Atención Primaria y como consecuencia hubo que iniciar tratamiento y monitorización-seguimiento del caso.

Recomendaciones:

- ▶ Reforzar la información/formación a los profesionales sobre la estandarización de abreviaturas, símbolos y expresiones utilizados en la prescripción y la administración de medicamentos y los principios clave para evitar errores en la prescripción. Ver. Estandarización de abreviaturas, símbolos y expresiones utilizados en la prescripción y la administración de medicamentos de la Comunidad de Madrid. Disponible en: [https://seguridad-medicamento.salud.madrid.org/pdf/Folleto_abreviaturas_web_3-9-](https://seguridad-medicamento.salud.madrid.org/pdf/Folleto_abreviaturas_web_3-9-14.pdf)

14.pdf

- ▶ Asegurarnos que el paciente comprende el tratamiento instaurado y la pauta de dosificación al alta hospitalaria y que se aporta la Hoja de Medicación.
- ▶ Asegurarnos que en el informe se incluye la pauta de forma que no dé lugar a error de interpretación al paciente.
- ▶ Utilizar el Módulo Único de Prescripción para prescribir los medicamentos con receta al alta hospitalaria. De esta manera se pueden evitar confusiones y errores en la administración por parte de paciente que también pueden ser detectados durante el proceso de dispensación.
- ▶ Especial precaución con medicamentos de alto riesgo como son los anticoagulantes.

CASO CLÍNICO

Clopidogrel y CYP2C19

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

Introducción

Los antiagregantes plaquetarios son esenciales para el éxito del tratamiento de la enfermedad vascular aterosclerótica. El clopidogrel, de la familia de las tienopiridinas, actúa como inhibidor irreversible y selectivo del adenosín difosfato (ADP) plaquetario P2Y₁₂, lo que provoca una inhibición de la agregación plaquetaria mediada por P2Y₁₂. Es un profármaco que, para ejercer su acción, se convierte en su metabolito activo por isoformas del sistema enzimático hepático del CYP450, en particular CYP2C19 (1).

Aunque el clopidogrel es un fármaco de alta eficacia, en ocasiones se producen eventos cardiovasculares recurrentes durante el tratamiento con el mismo. Una de las explicaciones es la falta de respuesta al tratamiento, relacionada con factores genéticos, celulares y clínicos (2).

La variación genética en *CYP2C19* puede provocar la expresión de una enzima con un fenotipo farmacogenético intermedio o lento (cuando se porta uno o dos alelos de pérdida completa de la función, respectivamente, como *2 o *3) asociada a una menor conversión de clopidogrel en su metabolito activo y, en consecuencia, a una inhibición plaquetaria reducida (2).

Caso clínico

Varón de 48 años, que presentó un infarto agudo de miocardio en octubre de 2006. Fue tratado con angioplastia coronaria y colocación de un stent farmacológico. Como complicación, sufrió un episodio de fibrilación ventricular durante la intervención, con buena recuperación posterior. Inició tratamiento con clopidogrel como antiagregante, además de ácido acetilsalicílico (AAS). En abril de 2007 acude de nuevo a Urgencias por dolor torácico relacionado con los esfuerzos, que

evoluciona a dolor torácico isquémico prolongado y significativo. Ingresa en otro centro hospitalario, con diagnóstico de infarto de miocardio anterior, que se trata con un nuevo stent liberador de fármacos. Continúa en tratamiento con clopidogrel y AAS. En mayo de 2009, presenta un nuevo infarto agudo de miocardio tras un esfuerzo mínimo. Se realiza angiografía coronaria, en la que se revela una estenosis ocluida que se trató con extracción del coágulo y angioplastia con balón. En septiembre de 2009 se realizó un estudio farmacogenético, en el que se obtuvo un genotipo CYP2C19 con resultado: *2/*2 (metabolizador lento), con el consecuente riesgo de escasa eficacia terapéutica.

Posteriormente fue remitido para cirugía de bypass coronario, realizada con éxito y se cambió clopidogrel por prasugrel. Posteriormente continuó tratamiento único con ácido acetilsalicílico (AAS) sin nuevos eventos isquémicos a la fecha de publicación de este caso (seguimiento hasta abril de 2023).

Discusión y conclusión

Desde hace años, se conoce la interacción entre *CYP2C19* y clopidogrel y la necesidad de genotipar de manera prospectiva dicho gen para el ajuste de la terapia. Brevemente, los metabolizadores intermedios (IM) y lentos (PM) de *CYP2C19* que reciben clopidogrel experimentan una inhibición plaquetaria reducida y un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares graves, en comparación con metabolizadores normales.

A pesar de que varias guías clínicas recomiendan el uso de prasugrel o ticagrelor en lugar de clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), el clopidogrel sigue siendo una

medicación ampliamente prescrita para pacientes con y sin SCA sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), así como para pacientes con otras indicaciones cardiovasculares y neurovasculares o con mayor riesgo de hemorragia.

Dado que la guía de la FDA no exige pruebas genéticas para iniciar el tratamiento con clopidogrel, si se desconoce el genotipo de un paciente, la decisión de realizar pruebas de *CYP2C19* queda a discreción del médico tratante. No obstante, la Sociedad Europea de Cardiología, ha señalado que el uso de pruebas de *CYP2C19* para guiar la selección de prasugrel o ticagrelor en IM y PM con *CYP2C19* puede considerarse en determinados pacientes sometidos a ICP y con SCA con alto riesgo de malos resultados (por ejemplo, ICP urgente por un SCA, ICP electiva por enfermedad del tronco común izquierdo no protegido o última arteria coronaria permeable) (3). Metaanálisis recientes han demostrado que el tratamiento guiado por el genotipo *CYP2C19* podría identificar a los pacientes sometidos a ICP que más se benefician de un tratamiento antiplaquetario alternativo.

Con la creciente facilidad y disponibilidad de las pruebas genéticas y otros programas de secuenciación, es posible que en un futuro próximo un número cada vez mayor de pacientes conozca ya su genotipo *CYP2C19* en el momento del tratamiento, y las guías clínicas de implementación de farmacogenética como el CPIC ofrecen orientación sobre el manejo clínico de aquellos en los que se dispone del genotipo o para los que el clínico decide solicitar una prueba de genotipado *CYP2C19*.

REFERENCIAS

1. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *CYP2C19* Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther.* noviembre de 2022;112(5):959-967.

2. Dick RJ, Dear AE, Byron KA. Clopidogrel Resistance: case reports of *CYP2C19* gene variants in suspected coronary stent thrombosis. *Heart Lung Circ.* Octubre de 2011;20(10):657-658.

3. European Society of Cardiology. Genotyping improves choice of antithrombotic regimen after coronary stenting. [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/genotyping-improves-choice-of-antithrombotic-regimen-after-coronary-stenting>

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

Prescripción en MUP: aspectos básicos

Comisión de Coordinación Asistencial en Farmacoterapia de
los Hospitales Santa Cristina y La Princesa y la DA Centro.
Mayo 2024

- Incluir en MUP todas las nuevas prescripciones del paciente (tanto agudas como crónicas).
- Reflejar en el MUP las modificaciones de pauta posológica (cambios de dosis diaria, cambios de intervalo de dosificación).
- En caso de sustitución de un medicamento por otro, o constatación de una medicación innecesaria, proceder al cierre de la prescripción correspondiente.
- Tener en cuenta la posible existencia de desabastecimientos o problemas de suministro, para valorar otras opciones terapéuticas.
- Para prescripciones crónicas, utilizar la opción correspondiente. No prescribir como agudo durante 12 meses.
- Los medicamentos con pautas de administración que no se ajustan a la de "desayuno, comida, cena y al acostarse", deben prescribirse como "pauta especial" e indicar la dosis a tomar por unidad de tiempo (nº de dosis a consumir en horas, días, semanas o meses).
- En los medicamentos de visado, seleccionar la indicación (consultar en BIFIMED las indicaciones financiadas: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>) y aportar los datos clínicos que sean necesarios. Los visados pendientes pueden consultarse en Farm@web (<https://farmaweb.salud.madrid.org/>)
- Tener en cuenta las "alertas" de advertencia (signos de admiración azul o rojo), si aparecen al incluir una nueva prescripción o al modificar una prescripción existente. Si es bloqueante (signo de admiración rojo), no se puede concluir la prescripción.

No olvidar dar al botón de "Firmar y enviar".

Informar al paciente de:

- Nuevos medicamentos prescritos.
- Medicamentos cerrados, que no debe tomarse
- Cambios de tratamiento

Imprimir y entregarle SIEMPRE la hoja de medicación

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. Antia Gómez Fernández, Dr. Raúl Parra Garcés, Dra. Cristina Ramos del Moral, Dr. Fabio Mejías Fernández, Dra. Lucía Cañamero García, 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; susana.almenara@salud.madrid.org; antia.gomez@salud.madrid.org; raulmiguel.parra@salud.madrid.org; crdelmoral@salud.madrid.org; bjorgfabio.mejias@salud.madrid.org; lucia.canamero@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