



:: ÍNDICE ::

Brexpiprazol: un nuevo antipsicótico

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

- El Valle de Baztán y el GENN

ARTÍCULO

- Brexpiprazol: un nuevo antipsicótico

PRESCRIPCIÓN RACIONAL DE MEDICAMENTOS

- Eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales biosimilares para el tratamiento del cáncer en adultos

FARMACOVIGILANCIA

- Fezolinetant (▼Veoza): nuevas recomendaciones para prevenir el daño hepático
- No renovación de la autorización de Translarna, medicamento indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne
- 5-fluorouracilo (uso intravenoso): pruebas de deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- Acetato de medroxiprogesterona: riesgo de meningioma y medidas para minimizarlo
- La Comisión Europea revoca la autorización de comercialización de Ocaliva (ácido obeticoólico)

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Un defecto de software en la aplicación mylife podría impedir el registro de bolos de insulina
- Errores de medicación originados en la etapa de administración por el paciente
- Errores de medicación con causa en problemas en la interpretación de la prescripción

INVESTIGACIÓN

- El Registro Español de Estudios Clínicos de la AEMPS alcanza los 10.000 ensayos clínicos publicados

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

- Autorización de Leqembi (lecanemab) con una indicación restringida

CASO CLÍNICO

- Rabdomiólisis por rosuvastatina en paciente con función intermedia para SLCO1B1



EDITORIAL

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

Antía Gómez Fernández

Edgardo Lovell Gaspari

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 Toyos Argüelles

GESTOR DE DATOS

David Blanco Collado

ENFERMERA DE ENSAYOS

Elena Caricol Morgado

Isabel Oteros Raimundo

INVESTIGADORES PREDOCTORALES:

Gonzalo Villapalos García

Paula Soría Chacartegui

Eva González Iglesias

Andrea Rodríguez López

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Raúl Parra Garcés

Cristina Ramos del Moral

Fabio Mejías Fernández

Lucía Cañamero García

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

Ángel Llancho Sánchez

Carmen Rabadán Ungo

SECRETARÍA 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

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

DIRECCIÓN EN INTERNET:

<https://www.comunidad.madrid/hospital/>

[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)

[centrales/farmacologia-clinica](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)

[centrales/farmacologia-clinica](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)

[centrales/farmacologia-clinica](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)

[centrales/farmacologia-clinica](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)

El Valle de Baztán y el GENN

Que nos mientan los políticos y los medios de comunicación es hoy “casi normal”. ¿Por qué nos fuimos 90 neurocientíficos a Elgorriaga, en el corazón del Valle de Baztán, en los días que precedieron a la Navidad de 2024? Pues por la misma razón que en la prenavidad de 2023 nos concentramos en el claustro renacentista del palacio rectoral de la Universidad de Alcalá, en 2009 nos citamos en el Monasterio de Silos, en 2002 nos reunimos en el Monasterio de Montserrat, en 2011 en el Parador Nacional de Santo Estevo de Ribas do Sil, en 1992 en un Monasterio cerca de las Casas Colgadas conquenses, en 1997 en los bosques de laurisilva de La Gomera, en 2012 en el Monasterio de Aránzazu, o en 1987 en el Parador Nacional de las Cañadas, en las cumbres del Teide: para disfrutar de la buena neurociencia, la amistad, la colaboración y la cultura.

Llegar en coche al Balneario de Elgorriaga, junto al río Ezkurra, vía Vitoria, fue una aventura. Había que conducir 40 kilómetros por curvas y contracurvas, por una carretera cuesta abajo en donde dos coches podían cruzarse no sin dificultad. Era más bien un camino para parar y admirar paisajes de montañas y bosques nunca vistos. Las lluvias y vientos habían desnudado los árboles otoñales, pero aún así, el paisaje era rabiosamente hermoso. Mira que he recorrido caminos; pero nunca había admirado el espectáculo de la naturaleza como con las cascadas de agua del Valle de Baztán, los bosques de pinos y robles, las pequeñas aldeas con sus estéticas casas cubiertas de tejados con sus grandes alerones, y el río bajando precipitadamente por las gargantas en torno a las curvaturas de la carretera. Para llegar, sin prisa, al paraíso del balneario junto a la aldea de Elgorriaga. Allí pasamos tres días de vivas discusiones científicas y algunas visitas culturales y buen ambiente y amistad a raudales.

El GENN, el Grupo Español de Neurotransmisión y Neuroprotección. En sus largas cuatro décadas de vida, han pasado por sus reuniones anuales centenares de científicos de toda España y algunos de otros países, fundamentalmente de Latinoamérica. Yo he tenido la suerte de aprender y conocer los avances científicos que los jóvenes doctorandos y posdoctorandos nos cuentan, acerca de sus trabajos fundamentalmente de laboratorio, el preámbulo del desarrollo clínico de nuevos tratamientos para las enfermedades del sistema nervioso. Oí hablar, entre otras, del alzhéimer, el párkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la depresión, la esquizofrenia, la demencia frontotemporal, el estrés o el dolor; y lo interesante del caso es que lo que escuché con la debida atención, lo había oído en años anteriores a los mismos jóvenes, pero con nuevos datos a interpretaciones a sus investigaciones.

Es curioso que el GENN44 de Elgorriaga parecía haberse impregnado del ambiente mágico de Baztán, recogido en la Trilogía de Baztán de Dolores Redondo, que ha reforzado la ya alta y justa fama del fantástico valle navarro. Pero si los misterios de esas novelas de corte policiaco invitan a sumergirse en ellos junto al fuego nocturno, los misterios de nuestro cerebro son sin duda mucho más atractivos y complicados. Una distorsión de la homeostasia del calcio, una desorganización de la liberación sináptica de una pequeña molécula neurotransmisora, un obstáculo en una vía de señalización celular o una mutación de un solo aminoácido en una proteína ocasionan una cohorte sintomática que conducen al paciente a una situación personal, familiar, social y económica de dimensiones catastróficas. Así ocurre con la pérdida progresiva de la memoria en el alzhéimer, las alteraciones motoras en las enfermedades de Parkinson o Huntington, la pérdida de la ilusión por la vida que conduce al suicidio al paciente con depresión mayor, la parálisis progresiva del enfermo con esclerosis lateral amiotrófica, el autismo infantil, la agresividad y la duplicidad de la personalidad en la esquizofrenia, el ictus, los traumatismos craneoencefálicos y de la médula espinal, las epilepsias, la ansiedad y el insomnio o el a veces insoportable dolor neuropático.

Hoy el médico dispone de un rico armamentario farmacológico para mitigar la funesta calidad de vida de los millones de pacientes que sufren alguna enfermedad neuropsiquiátrica en todo el mundo. Sin embargo, los tratamientos son meramente paliativos o sintomáticos y, en muchos casos, el clínico no dispone de herramientas para siquiera aliviar a muchos de estos pacientes.

Resulta curioso que, con los años, se hayan ido incorporando al GENN científicos con los más diversos y amplios saberes y metodologías complementarias que, en conjunto, dominan las complejas etapas de la investigación y desarrollo de neuropsicofármacos. Así, hubo comunicaciones relacionadas con el estudio de ciertas vías patogénicas de las enfermedades neurodegenerativas y la búsqueda de marcadores diagnósticos y pronósticos para las mismas. Es este un paso previo para identificar posibles dianas farmacoterápicas para diseñar y sintetizar moléculas que reajusten la distorsionada neurotransmisión sináptica o que ejerzan acciones neuroprotectoras, rescatando las neuronas vulnerables de su muerte apoptótica por ejemplo, en el área de penumbra isquémica del ictus.

En el GENN están muy bien representadas la química médica y la neurofarmacología, con investigadores de varias universidades y centros de investigación. Estos químicos y farmacólogos protagonizan las primeras etapas de la investigación y desarrollo de medicamentos. En cualquier caso, siempre hay disponibles moléculas nuevas y también otros fármacos reposicionados en programas específicos de algunos investigadores.

En I+D del medicamento se ha dado en llamar “valle de la muerte” a esa

etapa que sigue al descubrimiento de una nueva entidad química con un perfil farmacoterápico prometedor. Se relaciona con el desarrollo preclínico de esa molécula, es decir su farmacocinética ADME (absorción, distribución, metabolismo y eliminación), y por supuesto, la seguridad a nivel celular y animal. En España, muchas moléculas investigadas en la academia, tropiezan con el muro del desarrollo preclínico.

Solo en algunas de sus reuniones ha logrado el GENN atraer a investigadores clínicos. Otra cosa sería si el GENN lograra, además de investigar marcadores, vías patogénicas, y diseñar-sintetizar-caracterizar farmacológicamente nuevas moléculas, pudiera superar ese “valle de la muerte” y llegar al ensayo clínico. Entonces sí que neurólogos y psiquiatras nos acompañarían en nuestras intensas y lúcidas reuniones anuales prenavideñas.

Después de este sucinto recorrido por esta reunión 44 del GENN, solo me queda reseñar el acierto del programa científico, la organización y toda la parafernalia administrativa de esta edición de diciembre de 2024. El grupo de farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra junto con el de Medicina de la Universidad del País Vasco merecen un aplauso cerrado por todas sus acertadas decisiones: el mágico Balneario

de Elgorriaga, el magnífico programa, la búsqueda de recursos, la acogida y ambiente amistosos, la buena neurociencia, el estímulo de este ambiente para los nuevos “gennólogos” incorporados y el protagonismo de los jóvenes, garantía y esperanza para la neurociencia española del presente y futuro. Gracias, muchas gracias a los profesores Elena Puerta, María Javier Ramírez y Maite Solas de la Universidad de Navarra; a los profesores Javier Meana, Ane Miren Gabilondo, Jorge Emilio Ortega, Rebeca Díez y Alfredo Ramos de la Universidad del País Vasco; al director de la Fundación Teófilo Hernando, Arturo García de Diego, a María José Cieza Nava directora de gestión y administración, Jesús Santamaría Pérez, del departamento de administración y a María Fagoaga Torija, secretaria, ambos de la Fundación. En diciembre de 2025 nos reencontraremos en Toledo, quizás en alguno de sus tranquilos cigarrales. Nos ha abierto sus puertas la doctora Juliana M. Rosa, del Hospital de Paraplégicos de la histórica Toledo. Y siempre con la iniciativa, la coordinación y el apoyo de la Fundación Teófilo Hernando.

Antonio G. GARCÍA
Médico y farmacólogo clínico

ARTÍCULO

Brexipiprazol: un nuevo antipsicótico

María MÁRQUEZ PASTOR, Itziar LEAL LETURIA
Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario de La Princesa

Los antipsicóticos son una clase de fármacos clave en el tratamiento de trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, actuando principalmente a través de la modulación de la neurotransmisión dopaminérgica. En la década de 1950 surgieron los antipsicóticos típicos o de primera generación, actúan como antagonistas de los receptores D_2 de dopamina. En la década de 1990 se desarrollan los antipsicóticos de segunda generación, introduciendo un mecanismo de acción dual, antagonizando tanto los receptores D_2 como los $5-HT_{2A}$ de serotonina, lo que disminuyó la incidencia de efectos secundarios extrapiramidales y mejoró la adherencia al tratamiento. Más recién-

temente, en la década de 2000, surgieron los antipsicóticos de tercera generación, caracterizados por su acción como agonistas parciales del receptor D_2 . El brexpiprazol ha sido aprobado en 2015 y recientemente comercializado en España. Estos fármacos ofrecen una modulación más equilibrada de la dopamina, estabilizando tanto la hiperactividad como la hipoactividad dopaminérgica, lo que resulta en un perfil clínico mejorado con menor riesgo de discinesia tardía y otros efectos adversos (1).

El brexpiprazol (Rxulti®) por tanto es un antipsicótico atípico, aprobado por la FDA en Estados Unidos (2015), en Australia y Canadá (2017) y en la UE y

Japón (2018) para el tratamiento de la esquizofrenia (1,2,3) y como tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor (TDM) en 2015 (4).

El brexpiprazol actúa como un agonista parcial de los receptores de dopamina D_2/D_3 y de serotonina $5HT_{1A}$, y como antagonista de los receptores $5HT_{2A}$ y α noradrenérgicos $1B/2C$. Se le conoce como un modulador de la actividad de serotonina y dopamina.

Estructuralmente similar al aripiprazol, el brexpiprazol tiene diferente afinidad por los receptores de dopamina y serotonina. Posee una menor actividad intrínseca en el receptor D_2 y mayor potencia de antagonismo en los recep-

tores 5HT_{2A}, lo que puede reducir los efectos secundarios como síntomas extrapiramidales (EPS), acatisia, insomnio, y náuseas, comúnmente asociados al uso de otros antipsicóticos.

El brexpiprazol también muestra mayor antagonismo en los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}. Su agonismo parcial en los receptores 5-HT_{1A} le otorga propiedades antidepresivas y ansiolíticas al estimular la neurogénesis en el hipocampo y aumentar la producción de catecolaminas en el prosencéfalo. El antagonismo de los receptores 5-HT₇ y 5-HT_{2A} aumenta la liberación de serotonina desde la corteza prefrontal y mejora la arquitectura del sueño (4).

Tiene una afinidad aproximadamente 50 veces menor por el receptor de histamina H₁ en comparación con D₂ y 5HT_{1A} (5) y muy baja afinidad por los receptores muscarínicos M₁ (2). Esta afinidad menor por los receptores H₁ puede estar relacionada con una menor sedación y una baja ganancia de peso (5).

Basado en estudios en ratones genéticamente modificados, se sugiere que el bloqueo del receptor α_{1B} puede afectar el sistema de recompensa y tener efectos antipsicóticos, mientras que el bloqueo del receptor α_{1A} podría afectar la presión arterial y tener efectos estimulantes generales. El antagonismo del receptor α_{2C} puede tener un efecto procognitivo y antidepresivo (1,2,3).

Usos clínicos

Tratamiento a corto plazo de esquizofrenia

Los estudios a corto plazo de la monoterapia con brexpiprazol demuestran su efectividad en la reducción de síntomas positivos, negativos y cognitivos, la agresión, así como en la mejoría y remisión funcional. El número necesario a tratar (NNT) para la respuesta al tratamiento en esquizofrenia aguda con brexpiprazol es de 7, inferior al NNT de cariprazina, que es de 10, y comparable al de lurasidona (entre 4-7 dependiendo de la dosis) (6,9). Un metaanálisis muestra que la dosis óptima para síntomas negativos es de 2 mg/día, mientras que para síntomas positivos es de 4 mg/día (7,9).

Tratamiento a largo plazo de esquizofrenia

Los ensayos controlados y los estudios abiertos indican que los efectos terapéuticos observados a corto plazo se mantienen o aumentan con el tiempo.

El uso de brexpiprazol en monoterapia ofrece una oportunidad para mejorar o alcanzar la remisión funcional. El tratamiento con brexpiprazol está asociado con un menor riesgo de recaída y un mayor tiempo hasta la discontinuación del tratamiento comparado con otros antipsicóticos. El NNT para la prevención de recaídas con brexpiprazol es 4, similar a aripiprazol (NNT de 5), cariprazina (NNT de 5) y olanzapina (NNT de 3) (8,9).

Depresión resistente al tratamiento

El brexpiprazol ha demostrado su efectividad como complemento del tratamiento antidepresivo, reduciendo los síntomas en todos los dominios de la depresión, mejorando el funcionamiento de los pacientes y mostrando efectos beneficiosos en pacientes con ansiedad o ira coexistente. El NNT para la respuesta al tratamiento en depresión resistente al tratamiento con brexpiprazol adyuvante es 12, similar al de quetiapina (NNT de 12) y mayor que el reportado para el aripiprazol adyuvante (NNT de 9), risperidona (NNT de 6), o la combinación de olanzapina y fluoxetina (NNT de 6) (9,10,11). Los efectos terapéuticos pueden observarse en una semana de tratamiento. Un metaanálisis mostró que dosis de 2 y 3 mg en combinación con un antidepresivo mejoraron significativamente los puntajes en la Escala de Clasificación de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) en comparación con el uso de antidepresivo con placebo. No hubo mejora en la eficacia con la dosis de 1 mg. (12,13,14,15). No obstante, esta indicación no está autorizada en ficha técnica en España.

Trastorno afectivo bipolar

Estudios preliminares sugieren que el brexpiprazol podría ser efectivo en monoterapia o como adyuvante en el tratamiento de la depresión bipolar. Los resultados en estudios piloto y su perfil de acción generan esperanzas, que tendrán que ser confirmados en futuros estudios. Sin embargo, no se ha demostrado la efectividad de la monoterapia con brexpiprazol en episodios maníacos. Los ensayos controlados aleatorizados y los estudios abiertos indican una buena seguridad y tolerabilidad del brexpiprazol (9).

Tratamiento de la agitación en la demencia de Alzheimer

En 2024, la FDA aprobó brexpiprazol para tratar la agitación asociada con la

demencia de Alzheimer. Dosis de 2 o 3 mg/día lograron una reducción significativa de la agitación comparado con placebo (16).

Aportaciones respecto al resto de antipsicóticos

Actualmente, la Agencia Española de Medicamentos destaca la falta de estudios diseñados para comparaciones directas con otros antipsicóticos. Las comparaciones indirectas no ajustadas no permiten asegurar que la reducción en la escala PANSS sea comparable con otros tratamientos (17).

Las comparaciones con su análogo, el aripiprazol, describen que, aunque ambos fármacos son agonistas parciales de los receptores de dopamina D₂, el brexpiprazol presenta una afinidad más baja y menor actividad intrínseca en comparación con el aripiprazol consiguiendo una menor activación dopaminérgica lo cual disminuye efectos secundarios como la acatisia (18). Esta menor incidencia de acatisia del brexpiprazol (3-6%) frente al aripiprazol (9-25%) ha sido descrita como una ventaja relevante en términos de adherencia al tratamiento (19). Respecto a la afinidad a los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} es mayor también en brexpiprazol que en aripiprazol, lo cual contribuye a un perfil ansiolítico del brexpiprazol más pronunciado y potencialmente a una mejoría en síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con esquizofrenia (20).

En **conclusión**, el brexpiprazol es un antipsicótico atípico eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno depresivo mayor y agitación en la demencia de Alzheimer, aunque en España solo está autorizado para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos. Su perfil farmacocinético y farmacodinámico asegura una baja incidencia de efectos adversos, buena tolerabilidad y efectividad en la reducción de síntomas positivos, afectivos y cognitivos de la psicosis. No obstante, a día de hoy precisamos de más estudios que realicen comparaciones directas con otros antipsicóticos para definir el lugar en la terapéutica para el brexpiprazol.

REFERENCIAS

1. Kikuchi T, Maeda K, Suzuki M, Hirose T, Futamura T, McQuade RD. Discovery research and development history of the dopamine D2 receptor partial agonists, aripiprazole and brexpiprazole. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2021; 41: 134–143.
2. Hope J, Keks NA. Cariprazine: a new partial dopamine agonist with a familiar profile. *Australas Psychiatry* 2022; 30: 382–385.
3. Frampton JE. Brexpiprazole: a review in schizophrenia. *Drugs* 2019; 79: 189–200.
4. Orzelska-Górka J, Mikulska J, Wiszniewska A, Biala G. New atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and depression. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 13; 23 (18):10624.
5. Marder SR, Hakala MJ, Josiassen MK, Zhang P, Ouyang J, Weiller E, Weiss C, Hobart M. Brexpiprazole in patients with schizophrenia: Overview of short- and long-term phase 3 controlled studies. *Acta Neuropsychiatr.* 2017; 29: 278–290.
6. Citrome L. Brexpiprazole for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: A systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antipsychotic—What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be hel. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 978–997.
7. Sabe M, Zhao N, Crippa A, Kaiser S. Antipsychotics for negative and positive symptoms of schizophrenia: Dose-response meta-analysis of randomized controlled acute phase trials. *Schizophrenia* 2021; 7: 43.
8. Citrome L. Schizophrenia relapse, patient considerations, and potential role of lurasidone. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 1529–1537.
9. Siewek M, Wojtasik-Bakalarz K, Krupa AJ, Chrobak AA. Brexpiprazole-pharmacologic properties and use in schizophrenia and mood disorders. *Brain Sci.* 2023 Feb 25; 13 (3): 397.
10. Corponi F, Fabbri C, Bitter I, Montgomery S, Vieta E, Kasper S, Pallanti S, Serretti A. Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019; 29: 971–985.
11. Vázquez GH, Bahji A, Undurraga J, Tondo L, Baldessarini RJ. Efficacy and Tolerability of combination treatments for major depression: antidepressants plus second-generation antipsychotics vs. esketamine vs. lithium. *J Psychopharmacol.* 2021; 35: 890–900.
12. Thase ME, Youakim JM, Skuban A, et al: Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: a phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 1224–1231.
13. Thase ME, Youakim JM, Skuban A, et al: Adjunctive brexpiprazole 1 and 3 mg for patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants: a phase 3, randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2015; 76:1232–1240.
14. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am. J. Psychiatry* 2009; 166: 980–991.
15. Jha MK, Mathew SJ. Pharmacotherapies for treatment-resistant depression: how antipsychotics fit in the rapidly evolving therapeutic landscape. *Am J Psychiatry.* 2023 Mar 1; 180(3): 190-199.
16. Cummings J, Lanctot K, Grossberg G, Ballard C. Progress in Pharmacologic management of neuropsychiatric syndromes in neurodegenerative disorders: a review. *JAMA Neurol.* 2024 Jun 1; 81 (6): 645-653.
17. Informe de posicionamiento terapéutico de brexpiprazol (Rexulti) en el tratamiento de esquizofrenia en adultos IPT, 12/2021. V. 8 de marzo de 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_12-2021-Rxulti.pdf
18. Stahl S M. Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. *CNS Spectrums* 2016; 21 (1): 1–6.
19. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade R D. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of schizophrenia: A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2016; 173 (9): 927-934.
20. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, Amada N, Shimada J, Futamura T, Yamashita H, Ito N, McQuade RD, Mørk A, Pehrson AL, Hentzer M, Nielsen V, Bundgaard C, Amt J, Stensbøl TB, Kikuchi T. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014 Sep; 350 (3): 589-604.

PRESCRIPCIÓN RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales biosimilares para el tratamiento del cáncer en adultos

Ana TORRENTE DONG

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Galvao TF, Livinalli A, Lopes LC, Zimmermann IR, Silva MT. Biosimilar monoclonal antibodies for cancer treatment in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Nov 28;11(11):CD013539

Introducción

Los biosimilares son medicamentos biológicos altamente similares en calidad, seguridad y eficacia a un medicamento biológico original ya aprobado, conocido como el "producto de referencia". Los biosimilares se desarrollan para ser equivalentes en términos de seguridad, calidad y eficacia al medicamento original, pero no son idénticos debido a la naturaleza compleja de los medicamentos biológicos. Por ello se aceptan pequeñas diferencias estructurales que no afecten significativamente a la práctica clínica. Se han desarrollado biosimilares de los anticuerpos monoclonales bevacizumab, rituximab y trastuzumab para el tratamiento del cáncer de pulmón y colon, linfoma no Hodgking y cáncer de mama respectivamente. La principal motivación de esta revisión es proporcionar la

mejor evidencia disponible de los estudios clínicos para apoyar la decisión sobre el uso de anticuerpos monoclonales biosimilares en tratamientos contra el cáncer para los tres anticuerpos monoclonales biosimilares disponibles. Su uso permitiría menores costes y mayor acceso a estos fármacos.

Objetivos

Evaluar los beneficios y riesgos de los anticuerpos monoclonales biosimilares en comparación con el original en adultos con cáncer.

Métodos

Criterios de inclusión de estudios

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA) que comparasen los biosimilares con el producto de referencia, sin restricciones de idioma o

tipo de publicación e incluyendo ensayos no publicados. Se exigió además que el estudio contuviera al menos una de las variables primarias o secundarias (indicadas en el apartado variables). Se incluyeron solo estudios directos de equivalencia o no inferioridad que comparasen el biosimilar con el fármaco original.

Tipos de participantes

Adultos de ambos sexos previamente diagnosticados de cáncer de cualquier tipo y estadio.

Tipo de intervenciones

Se excluyeron aquellas comparaciones con otros medicamentos contra el cáncer, con otros biosimilares, con placebo o con no tratamiento. Cada intervención y variable se analizaron de forma separada.

Variables

Los pacientes clasificaron cada variable en función de su relevancia para las decisiones clínicas en una escala del 1 (no importante) al 9 (crítica). Se definieron las variables críticas como variables primarias y las restantes como secundarias:

- Primarias: supervivencia libre de progresión, duración de la respuesta, tasa de supervivencia, respuesta patológica completa, efectos adversos graves y calidad de vida.
- Secundarias: tasa de respuesta objetiva, tasa de mortalidad global, supervivencia libre de eventos, inmunogenicidad y efectos adversos de cualquier grado.

Tiempo de seguimiento

Para las variables de tiempo hasta el evento, se recopiló el tiempo de seguimiento más largo disponible.

Métodos de búsqueda, selección de estudios y análisis de datos

Se siguió la metodología estándar Cochrane. Se recopilaron los datos de fuentes como Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase y registros de ensayos clínicos.

Para minimizar el riesgo de sesgos, 2 autores de la revisión examinaron y evaluaron de forma independiente los títulos y los resúmenes para eliminar aquellos que no cumplían los criterios de inclusión y resolvieron los desacuerdos mediante consenso o contactando con un tercer autor de la revisión. Se utilizó la herramienta RoB1 Cochrane y funnel plots para evaluar el riesgo de sesgos. Se evaluó la heterogeneidad visualmente durante la recopilación de datos mediante forest plots y métodos estadísticos como el test Q de Cochran y el estadístico I². Para evaluar el nivel de evidencia de las variables críticas e importantes, se utilizó la herramienta GRADE.

Medidas del efecto del tratamiento

El objetivo principal es conocer si el biosimilar es clínicamente parecido al original por lo que se prefirió un análisis por protocolo para evitar la reducción del efecto estimado del tratamiento y conclusiones erróneas. Se utilizó análisis por intención de tratar si este no estaba disponible.

Para los datos dicotómicos, registramos el número de eventos y el número total de participantes tanto en el grupo de tratamiento como en el grupo de

control, analizando el riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Para las variables cuantitativas se recopilaron el número total de participantes, la media y la desviación estándar (DE) tanto en el grupo de tratamiento como en el grupo de control y se calcularon las diferencias de medias (DM).

Para los datos de tiempo hasta el evento, se utilizó el Hazard ratio (HR) con IC del 95% para los estudios que proporcionaron datos no ajustados.

Resultados

Se incluyeron en total 55 estudios con 22.046 pacientes (23 para el bevacizumab, 17 para el rituximab y 15 para el trastuzumab), llevados a cabo en todos los continentes, la mayoría multicéntricos y todos financiados por el fabricante del fármaco. Las edades de los participantes oscilaron entre los 47 años de media y 62 años de mediana. 15 estudios fueron de no inferioridad y 40 de equivalencia. El riesgo general de sesgo fue bajo, siendo los principales sesgos de selección y publicación.

Biosimilar de bevacizumab frente al bevacizumab original (Avastin®) en cáncer de pulmón y colon

El biosimilar de bevacizumab resultó probablemente similar al original en las variables supervivencia libre de progresión (HR=1.00, IC95%=0.91-1.09) duración de la respuesta (HR=1.05, IC95%=0.81-1.37), tasa de supervivencia (HR=1.06, IC95%=0.94-1.19), efectos adversos graves (RR=0.98, IC95%=0.93-1.03) y posiblemente similar en calidad de vida. Esta última variable solo se comparó en un estudio, con resultados comparables, pero no significativos excepto en el ámbito bienestar social y familiar donde fueron significativos. El nivel de evidencia de esta variable es bajo. No hubo variabilidad clínica entre los pacientes con cáncer de pulmón y cáncer colorrectal en las variables progresión libre de enfermedad y tasa de supervivencia.

Biosimilar de rituximab frente al rituximab original (MabThera®) en linfoma no Hodgking

El biosimilar de rituximab fue similar al original en mortalidad (RR=0.97, IC95%=0.70-1.35) con un alto nivel de evidencia. Fue probablemente similar al original en supervivencia libre de progresión, duración de la respuesta y supervivencia global, con un nivel de evidencia moderado. Y fue posiblemente similar en riesgo de efectos adversos graves (RR=1.03, IC95%=0.94-

1.14) y tasa de respuesta objetiva (RR=1.01, IC95%=0.98-1.04) con un nivel de evidencia moderado. Ningún estudio registró datos sobre la calidad de vida.

Biosimilar de trastuzumab frente al trastuzumab original (Herceptin®) en cáncer de mama

El biosimilar de trastuzumab fue probablemente similar al original en supervivencia libre de progresión, duración de la respuesta, tasa de supervivencia, efectos adversos graves (RR=1.00, IC95%=0.85-1.17) con un nivel de evidencia moderado y posiblemente similar al original en tasa de respuesta objetiva (RR=1.06, IC95%=0.95-1.17) con un nivel bajo de evidencia. Se demuestra con un nivel de confianza moderado, un ligero incremento de la tasa de respuesta objetiva (RR=1.03, IC95%=1.01-1.05).

Discusión

Se identificaron 55 ECA que evaluaron 22.046 adultos con cáncer a nivel mundial. Se demostró que es probable que los biosimilares de bevacizumab, rituximab y trastuzumab actúen de forma similar a los originales en el tratamiento del cáncer, con un nivel de evidencia moderado, si bien los IC de algunas variables como la duración de la respuesta del bevacizumab (HR=1.05, IC95%=0.81-1.37) y mortalidad global del rituximab (RR=0.97, IC95%= 0.70-1.35) sobrepasa el 20% del RR y HR, por lo que podrían no ser similares.

Para la práctica clínica es importante considerar el estadio clínico de los pacientes estudiados e interpretar los resultados con cautela debido a las limitaciones del estudio. Los datos de inmunogenicidad fueron limitados debido a la variedad en los métodos y tiempo de seguimiento. Además, se deberá considerar el marco regulatorio del país para poder extrapolar los datos a otras indicaciones aprobadas para el medicamento original.

Respecto a los posibles sesgos, es posible que los resultados estén influenciados por intereses comerciales y por la difusión selectiva de los estudios, por lo que la similitud entre el biosimilar y el fármaco original puede estar sobreestimada. Además, aunque los funnel plots no eran asimétricos, la mayoría de las variables tenían menos de 10 estudios y algunos datos no estaban bien definidos.

Conclusión

Los biosimilares de bevacizumab, rituximab y trastuzumab son alternativas seguras y efectivas a los medicamentos de referencia para el tratamiento

de algunos tipos de cánceres. Su similitud en términos de supervivencia, respuesta tumoral y eventos adversos respalda su uso en la práctica clínica. Sin embargo, es crucial seguir inves-

tigando aspectos como los resultados e inmunogenicidad a más largo plazo, así como posibles efectos del cambio entre medicamentos biológicos originales y biosimilares.

FARMACOVIGILANCIA

Fezolinetant (▼Veoza): nuevas recomendaciones para prevenir el daño hepático

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 2 de diciembre de 2024
Referencia: MHU (FV), 06/2024

- Se han notificado casos de daño hepático con fezolinetant, medicamento indicado para el tratamiento de los sofocos y sudores nocturnos moderados a graves asociados a la menopausia
- Tras la revisión de toda la evidencia disponible, el PRAC ha establecido nuevas recomendaciones para el control de la función hepática

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de las nuevas recomendaciones establecidas por el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en relación con el riesgo de daño hepático de fezolinetant.

Fezolinetant, es un medicamento comercializado con el nombre de Veoza, indicado para el tratamiento de los sofocos y sudores nocturnos moderados a graves asociados a la menopausia. Para más información, consultar la ficha técnica (información para profesionales sanitarios) y el prospecto (información para la ciudadanía).

El PRAC inició la revisión a raíz de la notificación de una serie de casos de pacientes con enzimas hepáticas elevadas por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad, acompañadas de elevaciones de bilirrubina y/o fosfatasa alcalina. Algunos de los casos presentaban signos o síntomas sugestivos de daño hepático, como cansancio, prurito, ictericia, coluria, falta de apetito o dolor abdominal. Si bien las elevaciones de enzimas hepáticas se observaron ya en los ensayos clí-

nicos y aparecen descritas en la ficha técnica, tras la revisión de toda la evidencia disponible, se han establecido nuevas recomendaciones para el control de la función hepática:

- ▶ Realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento.
- ▶ Realizar pruebas mensuales de función hepática durante los tres primeros meses de tratamiento y, posteriormente, según criterio clínico. También deben realizarse si hay síntomas que sugieran que puede haber daño hepático.
- ▶ En caso de alteración de la función hepática, repetir las pruebas hasta que los parámetros se hayan normalizado.
- ▶ Suspender el tratamiento en ciertos casos de elevación de transaminasas y bilirrubina o cuando la elevación de las transaminasas se acompañe de signos o síntomas que sugieran daño hepático.

La información actualizada se incorporará a la ficha técnica y al prospecto de fezolinetant, y se podrán consultar en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

Información para pacientes

- ▶ Fezolinetant es un medicamento comercializado con el nombre de Veoza utilizado para reducir los sofocos o sudores nocturnos de moderados a graves asociados a la menopausia. Este medicamento puede causar daño en el hígado.
- ▶ Antes de empezar a tomar fezolinetant (Veoza) se le hará un análisis de sangre para comprobar cómo funciona su hígado. Este control se repetirá periódicamente durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente a intervalos regulares si su médico lo solicita.
- ▶ Si experimenta los siguientes síntomas consulte a un médico de inmediato, ya que podrían indicar daño en el hígado: cansancio, picor en la piel, coloración amarillenta de la piel y los ojos, orina oscura, heces de color claro, náuseas o vómitos, pérdida de apetito y/o dolor de estómago.

(▼)Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es importante notificar las sospechas de reacciones adversas. Puede consultar la forma de hacerlo en la ficha técnica y el prospecto del medicamento.



"Los hospitales públicos que realizan más investigación son más eficientes".

No renovación de la autorización de Translarna, medicamento indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne

Tras un nuevo examen de los datos disponibles, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha confirmado su recomendación anterior de no renovar la autorización condicional de comercialización de Translarna (ataluren). En esta última ronda de evaluación, se concluyó que no se ha confirmado la eficacia de Translarna.

Translarna se utiliza para el tratamiento de pacientes con distrofia muscular de Duchenne mayores de 2 años que pueden caminar y cuya enfermedad está causada por un tipo de defecto genético denominado «mutación sin sentido» en el gen de la distrofina.

En septiembre de 2023, el CHMP emitió un dictamen negativo inicial sobre Translarna, que se confirmó en enero de 2024, tras una primera reexaminación solicitada por la empresa que comercializa el medicamento.

En junio de 2024, el Comité revisó su dictamen a petición de la Comisión Europea para tener en cuenta datos adicionales presentados a la Comisión durante el proceso de toma de decisiones y considerar si los datos disponibles son exhaustivos; asimismo,

se tuvieron en cuenta las opiniones de un nuevo grupo asesor científico. Después de esta evaluación, la recomendación del CHMP siguió siendo negativa.

La empresa solicitó una nueva reexaminación, y el CHMP volvió a evaluar los resultados de un estudio realizado después de la autorización como una obligación específica (estudio 041), así como los datos de los registros de pacientes, teniendo en cuenta los nuevos análisis proporcionados por la empresa.

Aunque los resultados sugirieron un retraso en la pérdida de la capacidad de caminar en algunos pacientes tratados con Translarna, el Comité no pudo extraer conclusiones sobre los beneficios de Translarna a partir de estos datos debido a varias diferencias entre los registros, así como sesgos que no permiten que la comparación sea concluyente.

Asimismo, el Comité consideró que estos datos no equilibran los resultados negativos de los dos estudios posteriores a la autorización (estudio 041 y estudio 020).

Adicionalmente, el CHMP también señaló que el mecanismo de acción de Translarna no se confirmó en estudios adicionales, que mostraron solo un efecto muy pequeño de Translarna en la producción de la proteína distrofina.

El CHMP reconoce la gran necesidad médica no satisfecha de un tratamiento eficaz para los pacientes con distrofia muscular de Duchenne. Sin embargo, y basándose en todas las pruebas acumuladas, concluyó que la eficacia de Translarna no se ha confirmado en pacientes con distrofia muscular de Duchenne causada por una mutación sin sentido, incluidos aquellos que se esperaba que tuvieran una mejor respuesta al tratamiento.

La EMA enviará su dictamen del CHMP a la Comisión Europea, que emitirá una decisión final jurídicamente vinculante aplicable en todos los Estados miembros de la UE.

Para más información, pueden consultar la nota informativa publicada por la EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/news/translarna-ema-re-confirms-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine>

5-fluorouracilo (uso intravenoso): pruebas de deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

- En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, los niveles de uracilo en sangre utilizados para la caracterización fenotípica de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) deben interpretarse con precaución, ya que el deterioro de la función renal puede dar lugar a un aumento de los niveles de uracilo en sangre.
- Como consecuencia, existe un mayor riesgo de diagnóstico erróneo de deficiencia de DPD, lo que puede dar lugar a una infradosificación de 5-FU, con la consiguiente reducción de la eficacia del tratamiento.

El 5-fluorouracilo (5-FU) parenteral forma parte del tratamiento estándar de diversas neoplasias malignas, incluyendo cáncer colorrectal, de páncreas, gástrico, de mama y de cabeza y cuello. Se utiliza principalmente en combinación con otros agentes anticancerosos.

La enzima que limita el catabolismo del 5-FU es la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Como consecuencia, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal cuando son tratados con 5-FU o uno de sus profármacos (capecitabina o tegafur), por lo que se recomienda un

análisis fenotípico y/o genotípico antes de iniciar el tratamiento.

Para identificar a estos pacientes, se recomienda realizar pruebas de deficiencia de DPD antes del tratamiento, a pesar de las incertidumbres respecto a la metodología óptima de las pruebas.

- Los pacientes con una deficiencia completa de DPD presentan un aumento del riesgo de toxicidad mortal o potencialmente mortal y no deben recibir tratamiento con 5-FU u otras fluoropirimidinas (capecitabina, tegafur).
- Los pacientes con una deficiencia parcial de DPD presentan un

mayor riesgo de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis inicial reducida para limitar el riesgo de toxicidad grave. Las dosis posteriores pueden aumentarse en ausencia de toxicidad grave, ya que no se ha establecido la eficacia de una dosis reducida.

Si se utilizan los niveles de uracilo en sangre para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, el resultado del fenotipo debe interpretarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, ya que la insuficiencia renal puede provocar un aumento de los niveles de uracilo en sangre. Esto podría dar lu-

gar a un diagnóstico incorrecto de deficiencia de DPD y, en consecuencia, a una infradosificación de 5-FU u otras

fluoropirimidinas en estos pacientes. Se deben tener en cuenta las directrices nacionales a la hora de elegir el

enfoque adecuado para determinar la actividad de la DPD.

Acetato de medroxiprogesterona: riesgo de meningioma y medidas para minimizarlo

Existe un mayor riesgo de desarrollar meningioma con dosis altas de acetato de medroxiprogesterona (todas las formulaciones orales de ≥ 100 mg y las inyectables), especialmente después de un uso prolongado de varios años.

Para anticonceptivos o indicaciones no oncológicas:

- Los medicamentos que contienen altas dosis de acetato de medroxiprogesterona están contraindicados en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma.
- Si se diagnostica meningioma en una paciente tratada con altas dosis de acetato de medroxiprogesterona, se debe suspender el tratamiento.

Para indicaciones oncológicas:

- Si se diagnostica meningioma en una paciente tratada con altas dosis de acetato de medroxiprogesterona, debe reconsiderarse cuidadosamente la necesidad de continuar el tratamiento, evaluando caso por caso los beneficios y riesgos individuales.
- Los pacientes tratados con altas dosis de acetato de medroxiprogesterona deben ser supervisados para detectar signos y síntomas de meningioma, siguiendo la práctica clínica habitual.

El acetato de medroxiprogesterona está disponible en España en formulaciones inyectables para indicaciones ginecológicas (anticoncepción) y oncológicas (carcinoma de endometrio inoperable, recurrente y metastásico). En España está disponible DEPO-PROGEVERA 150 mg/ml SUSPENSION INYECTABLE

El meningioma es un tumor poco frecuente y normalmente benigno, que se origina en las meninges. Sus signos y síntomas clínicos pueden ser inespecíficos e incluyen cambios en la visión, pérdida de la audición o acúfenos, anosmia, cefalea progresiva, pérdida de memoria, convulsiones o debilidad en las extremidades. Aunque los meningiomas suelen ser benignos, su ubicación puede tener consecuencias graves y pueden requerir cirugía. A partir de los resultados de un estudio epidemiológico francés de casos y controles (1), se ha observado una asociación entre el acetato de medroxiprogesterona y el meningioma. Este estudio se basó en datos del sistema francés de datos de salud (SNDS, por sus siglas en francés) e incluyó una población de

18.061 mujeres que se habían sometido a una cirugía intracraneal de meningioma. Cada caso se emparejó con cinco controles por año de nacimiento y área de residencia (90.305 controles). Se comparó la exposición a acetato de medroxiprogesterona inyectable 150 mg/3 ml en mujeres que se sometieron a cirugía intracraneal para el meningioma frente a mujeres sin meningioma. Los análisis indicaron un aumento en el riesgo de desarrollar meningioma en personas que usan acetato de medroxiprogesterona 150 mg/3 ml. En el grupo de casos (personas con meningioma), 9 de 18.061 (0,05%) habían utilizado este medicamento, mientras que en el grupo de controles (personas sin meningioma), solo 11 de 90.305 (0,01%) lo habían hecho. Esto significa que las personas que usaron acetato de medroxiprogesterona tenían 5,55 veces más probabilidades de desarrollar un meningioma que aquellas que no lo usaron (intervalo de confianza del 95%: 2,27 a 13,56). Este aumento en el riesgo se observó principalmente en personas que utilizaron el medicamento durante un periodo prolongado (≥ 3 años). Aunque el riesgo de menin-

gioma es mayor con el uso de acetato de medroxiprogesterona a dosis altas, el número total de personas afectadas sigue siendo muy bajo. Actualmente no se ha identificado ningún problema de seguridad nuevo relacionado con el riesgo de meningioma y el uso de medroxiprogesterona a dosis bajas (< 100 mg) ni con combinaciones de medroxiprogesterona con otros principios activos. Por lo tanto, las recomendaciones no son aplicables a formulaciones orales con dosis menores. La información del producto para los medicamentos pertinentes que contengan acetato de medroxiprogesterona se actualizará en consecuencia y se añadirá meningioma como reacción adversa con una frecuencia «no conocida».

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

REFERENCIAS

1. Roland N, Neumann A, Hoisnard L, Duranteau L, Froelich S, Zureik M et al Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study. BMJ 2024; 384: e078078 doi:10.1136/bmj-2023-078078.

La Comisión Europea revoca la autorización de comercialización de Ocaliva (ácido obetecólico)

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y

Productos Sanitarios publicada el 5 de diciembre de 2024

Referencia: MHU 33/2024

- **El presidente del Tribunal General de la UE ha decidido no prorrogar la suspensión temporal de la decisión de la Comisión Europea**
- **Como consecuencia, este medicamento que se utilizaba para el tratamiento de pacientes adultos con colangitis biliar primaria (CBP), deja de estar autorizado en la UE**
- **Ocaliva no pudo demostrar eficacia en los estudios adicionales que debía llevar a cabo tras la autorización condicional**
- **La AEMPS informa a los profesionales sanitarios que no pueden iniciarse nuevos tratamientos con este medicamento**
- **Se seguirá suministrando Ocaliva a través de medicamentos en situaciones especiales a los pacientes que ya estuvieran en tratamiento, bajo la responsabilidad del médico prescriptor y si se considera necesario continuar con el tratamiento**

El medicamento Ocaliva (ácido obetecólico) ya no estará autorizado en la Unión Europea. El presidente del Tribunal General de la Unión Europea, mediante la Orden de 26 de noviembre de 2024, ha decidido no prorrogar la suspensión temporal de la decisión de la Comisión Europea (CE), lo que supone que este medicamento utilizado para el tratamiento de pacientes adultos con colangitis biliar primaria (CBP), una enfermedad autoinmune que causa la destrucción gradual de los conductos biliares del hígado, dejará de estar autorizado en la UE.

En el momento de la autorización condicional de comercialización, Ocaliva demostró que reducía los niveles sanguíneos de fosfatasa alcalina (ALP) y bilirrubina en pacientes con CBP, lo que se entendió como una mejora del estado hepático de los pacientes. Sin embargo, una de las obligaciones específicas impuestas en el momento de la autorización condicional de este medicamento, era confirmar su beneficio en estudios adicionales. En el estudio 747-302 realizado, diseñado para confirmar los beneficios clínicos y la seguridad de Ocaliva en pacientes que no responden adecuadamente al ácido ursodesoxicólico (UDCA, otro medicamento para la CBP) o que no pueden tomarlo, no se observó diferencia en cuanto a la eficacia entre los pacientes tratados con este medicamento y los que recibieron placebo.

Al no poderse confirmar eficacia en la indicación autorizada, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés), de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y del que forma parte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), decidió, tal y como informó la AEMPS en nota informativa el pasado mes de agosto, recomendar la revocación de la autorización de comercialización de Ocaliva.

Tras esta decisión, el 30 de agosto de 2024, la Comisión Europea revocó la autorización de comercialización de este medicamento y, tras ello, el 4 de septiembre de 2024, el presidente del Tribunal General de la Unión Europea suspendió de manera temporal la implementación de la decisión de la CE. Por este motivo, Ocaliva ha seguido autorizado en la UE.

No obstante, tras la orden del presidente del Tribunal General de la UE del pasado 26 de noviembre, la revocación ha entrado en vigor con efecto inmediato, por lo que Ocaliva (ácido obetecólico) ha dejado de estar autorizado para el tratamiento de la CBP en la Unión Europea.

Información para pacientes

- La autorización de comercialización de Ocaliva ha sido revocada y el medicamento ya no está autorizado en la Unión Europea.

Sin embargo, el laboratorio titular seguirá suministrando Ocaliva a través de medicamentos en situaciones especiales a los pacientes que ya estuvieran en tratamiento, bajo la responsabilidad del médico prescriptor, si se considera necesario continuar con el tratamiento.

- Si está recibiendo tratamiento con Ocaliva, debe hablar con su médico o médica sobre su tratamiento.

Información para profesionales sanitarios

- La Comisión Europea ha revocado la autorización de comercialización de Ocaliva.
- Ocaliva ha dejado de estar autorizado en la UE. Sin embargo, el laboratorio titular seguirá suministrando Ocaliva a través de medicamentos en situaciones especiales a los pacientes que ya estuvieran recibiendo el medicamento.
- No pueden iniciarse nuevos tratamientos con Ocaliva.
- Las solicitudes de Ocaliva para pacientes que estuvieran en tratamiento y necesiten continuar con el mismo, deben gestionarse a través de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales desde los servicios de farmacia hospitalaria.

ERRORES DE MEDICACIÓN

Un defecto de software en la aplicación mylife podría impedir el registro de bolos de insulina

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 30 de octubre de 2024
Referencia: PS, 43/2024*

- **La AEMPS informa de la posibilidad de que, en determinadas circunstancias, un bolo suministrado no se guarde permanentemente en el diario de la aplicación**
- **Un error en el registro de un bolo puede provocar un cálculo y dosificación incorrectos de los bolos posteriores**
- **La AEMPS establece una serie de recomendaciones de actuación dirigidas a profesionales sanitarios, pacientes y personas cuidadoras**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha tenido conocimiento, a través de la empresa SINOVO health solutions GmbH, Alemania, de un posible fallo en la aplicación para smartphones mylife App que impediría el registro de los bolos de insulina en el diario de la aplicación al sincronizar al mismo tiempo dicha aplicación con la nube mylife Cloud.

Mylife App es una aplicación para el registro de los datos de terapia de la diabetes y el cálculo de bolo de insulina para su administración. Además, permite leer los datos de la bomba mylife YpsoPump, así como de los dispositivos conectables como los medidores de glucemia mylife Unio Neva / mylife Unio Cara / mylife Aveo y el sistema de monitorización continua de glucosa Dexcom G6.

Esta aplicación sirve para los registros de todos los tipos de diabetes y para los tratamientos con bomba (infusión de insulina subcutánea continua CSII) y tratamientos con pluma con múltiples inyecciones diarias (tratamiento convencional intensificado ICT/MDI).

Cuando se suministra un bolo y al mismo tiempo mylife App se sincroniza automáticamente con mylife Cloud es posible que el bolo no se guarde permanentemente en el diario de la aplicación debido a que en la sincronización entre ambos procesos hay una breve ventana de tiempo en la que las acciones de guardar y sincronizar pueden solaparse y provocar una eliminación automática e involuntaria del bolo su-

ministrado del diario de la aplicación.

La falta de un bolo en el diario de mylife App hace que la «insulina a bordo» en la aplicación sea inferior a la que realmente hay en el cuerpo. Esto puede aumentar el riesgo de hipoglucemia (glucosa baja en sangre) debido a un cálculo y dosificación incorrectos de los bolos posteriores.

La empresa informó en febrero de 2023 de que en las versiones de software 2.0.1, 2.0.2 y 2.1.0 de la mylife App podría ocurrir que, en determinadas circunstancias, los bolos suministrados no se guardasen permanentemente en el diario de la aplicación. Para corregir este defecto se realizó una actualización de la aplicación a una nueva versión de software. La AEMPS difundió esta información el 28 de febrero de 2023.

La empresa está remitiendo una nueva nota de aviso para informar de que dicho problema no se ha subsanado con las versiones de software v2.1.1 y superiores debido a un defecto de software diferente al comunicado en febrero de 2023.

Usuarios afectados

El defecto identificado afecta a todas las personas usuarias de la aplicación mylife que utilizan una bomba mylife YpsoPump, sincronizan sus datos con mylife Cloud y utilizan la calculadora de bolos de la aplicación para calcular y administrar bolos de insulina.

Las personas usuarias en modo lápiz (terapia MDI) no se ven afectadas por este problema.

Aplicaciones afectadas

El defecto identificado afecta a todas las versiones de la aplicación a partir de la v2.1.1, tanto de Android como de iOS.

Información para personas usuarias

- Si utiliza la aplicación mylife App, lea la nota de aviso de la empresa y compruebe si es uno de los afectados por estas advertencias de seguridad.
- Si la versión de software de su aplicación está dentro de las afectadas, siga los pasos recomendados por la empresa para evitar que se produzca el problema.
- Como medida preventiva se recomienda que desactive temporalmente la sincronización automática con mylife Cloud hasta que se publique la nueva versión de mylife App. Mientras tanto, utilice la sincronización manual para sincronizar sus datos con la nube una vez al día.
- Actualice la versión de software de la aplicación mylife App cuando se encuentre disponible la actualización, prevista para la segunda quincena de octubre.
- Si tiene alguna pregunta o problema con su aplicación mylife App, póngase en contacto con su representante local de Ypsomed/mylife DiabetesCare en el teléfono de atención al cliente 900 373 955.

Errores de medicación originados en la etapa de administración por el paciente

Características del error

A través del Portal de Uso Seguro del Medicamento (PUSM), durante el primer trimestre de 2022, hemos tenido conocimiento, de 56 errores de medicación (7,5% del trimestre), originados en la etapa de la administración por parte del paciente. Los errores en su mayoría, han podido tener lugar a consecuencia de una posible falta de información al paciente unido a una comprensión deficiente por parte del mismo, sobre la pautas especiales (ej. descendentes o discontinuas), o modificadas.

Algunos de los casos fueron los siguientes:

- **Paciente recientemente ingresado, al alta le prescriben entre otros Urbason® 16 mg comp en pauta descendente: 2 comp en desayuno durante 5 días; 1,5 de comp durante 5 días; 1 comp en desayuno durante 5 días; medio comp en desayuno 5 días y suspender. El paciente acude para revisión y refiere que ha empeorado y tiene disnea. Al repasar el tratamiento, indica que ya no está tomando Urbason. Entendió**

que el tratamiento solo era 1 comp durante 5 días a pesar de que se le había explicado la pauta descendente y estaba reflejado en el informe de alta.

- **Paciente en tratamiento con Hidroferol® capsulas, acude a consulta porque no le llega el tratamiento, por lo que se revisa la prescripción y dispensación sin advertir anomalías. La paciente estaba tomando 1 cap. cada dos semanas, cuando la prescripción era 1 cap. al mes. Aunque se le explicó verbalmente y por escrito, no fue suficiente.**
- **Paciente, que en consulta telefónica se le modifica el tratamiento antihipertensivo. Entendió que debía tomar el doble de dosis de lo pautado y así se lo administró. Acude a consulta porque no dispone de medicación en receta electrónica y se advierte el error.**
- **Paciente que tiene pautado metazol 2 comp. cada 6 horas y por confusión se administra 6 comp. de etoricoxib de 90 mg, al día. Presenta síntomas de fallo**

renal que ocasiona derivación a urgencias hospitalarias.

- **Paciente, mayor polimedcado, acude a la oficina de farmacia para dispensación de sertralina porque, según indica, se le ha acabado, pero en su tarjeta electrónica falta un mes para la dispensación. Se le pregunta cómo se lo administra y responde que 1 al día, cuando se revisa la prescripción del médico se detecta que la posología indicada es medio comprimido al día. Estaba tomando el doble de dosis pautada.**

Nota: Las transcripciones de las notificaciones pueden ser literales para evitar interpretaciones equivocadas

Recomendaciones:

- Explicar siempre el tratamiento prescrito, y asegurarnos de que el paciente lo ha entendido correctamente.
- En los casos más complejos, reforzar la información verbal con información escrita.

Errores de medicación con causa en problemas en la interpretación de la prescripción

Características del error

A través del Portal de Uso Seguro del Medicamento (PUSM), durante el primer trimestre de 2022, hemos tenido conocimiento de 367 errores de medicación (46,93% del total del trimestre), originados en la etapa de la prescripción. En 21 casos (5,72%) la causa más probable fueron los problemas en la interpretación de la prescripción. La procedencia de este tipo de errores fue desde atención hospitalaria. Algunos de los casos con problemas en la interpretación de la prescripción fueron los siguientes:

- **Paciente al que se le prescribe anidulafungina 100 mg cada 24 horas. La dosis de carga de la anidulafungina es de 200 mg cada 24 horas y posteriormente la dosis de mantenimiento es de 100 mg cada 24 horas. Durante**

la validación farmacéutica uno de los FEA alerta en la línea de prescripción del medicamento lo siguiente: "Poner hoy día 7 200 mg intravenosos y a partir de mañana 100 mg intravenosos al día". Por la tarde, el enfermero del paciente llama al servicio de farmacia para reclamar viales de más de 200 mg con la intención de administrar al paciente 7.200 mg de anidulafungina ya que interpretó en la alerta que debía poner 7,2 gramos el primer día. Se le especifica que son 200 mg el día 1 y 100 mg los siguientes.

- **Paciente con prescripción de Imurel 50 mg con pauta posológica (1,500), el facultativo lo interpreta como una dosis de 150 mg, por lo que en lugar de los 75 mg pautados se le prescribe el doble.**

- **Paciente a la que el especialista modifica la dosis inicial de Levetiracetam 1000 1 al día y le sube, según el informe, a 1500 cada 12 horas (3 cápsulas al día) pero la paciente entendió 3 capsulas cada 12 horas. Como consecuencia presenta somnolencia. La neuróloga no había modificado la pauta en el MUP y el paciente no leyó el informe.**
- **En la 1ª visita de Equipo de Paliativos Domiciliarios se revisa toda la medicación que toma el paciente junto con la hoja actualizada de MUP que aparece en Atención Primaria. Nos comunica la hija que pone a su madre un inyectable de GLUCACON cada semana desde hace varios meses, como indica la pauta que aparece en MUP (un inyectable cada 7 días), nadie ha explicado**

a la paciente y a la hija cuidadora que es una medicación para usar sólo en caso de hipoglucemia. En consecuencia, las 24 horas siguientes al inyectable está con glucemias muy alteradas. En la farmacia, aunque les sorprende la prescripción, continúan dispensándoselas. La prescripción está realizada desde hospital, y se pauta así para 12 meses.

- La paciente con prescripción domiciliar de medio comprimido de doxazosina 4 mg (2 mg), al ingresar en planta, se le prescribe 0,5 mg de doxazosina por

confusión entre 0,5 comprimidos que se indica en MUP y 0,5 mg.

- En prescripción electrónica del hospital se pautan 20 comp. en lugar de 20 mg, al ir a sacar medicación del pixys dice que no hay suficientes comprimidos y se detecta error.

Nota: Las transcripciones de las notificaciones pueden ser literales para evitar interpretaciones equivocadas

Recomendaciones:

- Los problemas en la interpretación de la prescripción se siguen pro-

duciendo sobre todo en el ámbito hospitalario por lo que se hace necesario insistir en poner en práctica los principios para evitar errores en la interpretación de la prescripción.

Disponible en: Recomendaciones para la estandarización de abreviaturas, símbolos y expresiones utilizados en la prescripción y la administración de medicamentos: https://seguridad-medicamento.salud.madrid.org/pdf/Folleto_abreviaturas_web_3-9-14.pdf.

INVESTIGACIÓN

El Registro Español de Estudios Clínicos de la AEMPS alcanza los 10.000 ensayos clínicos publicados

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 23 de octubre de 2024
Referencia: MUH, 25/2024*

- Esta base de datos incluye información pública permanente actualizada de todos los ensayos clínicos autorizados desde 2013
- Este hito da cuenta de por qué España es uno de los países líderes a nivel internacional en la autorización de ensayos clínicos
- El objetivo es que tanto pacientes como profesionales sanitarios dispongan de una fuente de información primaria, fiable, accesible y gratuita sobre la investigación de medicamentos en España

La base de datos de ensayos clínicos y estudios observacionales con medicamentos autorizados en España ha alcanzado la cifra de los 10.000 ensayos clínicos publicados. El Registro Español de Estudios Clínicos (REec; <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>), que gestiona la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), cumple con este hito que da cuenta de por qué España, gracias a la colaboración entre autoridades sanitarias, investigadores, pacientes e industria farmacéutica, se ha convertido en uno de los países líderes a nivel internacional en la autorización de ensayos clínicos.

REec contiene información pública permanentemente actualizada desde 2013 cuyo objetivo es que tanto pacientes como profesionales sanitarios dispongan de una fuente de información primaria, fiable, accesible y gratuita sobre la investigación de medicamentos en España. La web permite realizar búsquedas sobre los ensayos

clínicos disponibles en una determinada patología o en una determinada localidad y contactar con el promotor y los diferentes centros donde se está realizando el ensayo para obtener información directa y fomentar así la participación en estos estudios.

La AEMPS realiza un gran esfuerzo para desarrollar y mantener actualizado este registro, cuya información ha sido previamente evaluada por los técnicos de la Agencia, dando veracidad y confianza a los datos presentados. Además, publica un resumen de resultados de cada ensayo clínico para personas legas, fortaleciendo así el compromiso de la institución con el acercamiento del público general, y en especial de los pacientes, al mundo de la investigación.

Al realizar la búsqueda de cada ensayo, REec despliega los datos más relevantes a través de una infografía que facilita conocer de un vistazo los aspectos clave. Entre otros, indica la

fase en la que se encuentra el estudio, el número y tipo de participantes, su género y rango de edad, la cobertura geográfica o si el ensayo incluye el estudio de una enfermedad rara o una terapia avanzada. A continuación, se ofrece información detallada sobre el área terapéutica, la enfermedad investigada, la justificación y el objetivo del ensayo, o los criterios de inclusión y exclusión. La información queda completada con un calendario actualizado que indica el momento en el que se encuentra el ensayo clínico, los datos de contacto del promotor y del comité de ética de la investigación con medicamentos (CEIm), los centros participantes, los medicamentos que incluye y los resultados.

La publicación de los resultados en todos los ensayos clínicos finalizados es uno de los aspectos más relevantes, ya que permite que cualquier ciudadano pueda consultarlos y, a su vez, genera nuevos proyectos de investigación basados en la información

disponible. La legislación obliga a que, un año tras la finalización del ensayo, se publique un informe (tanto si los resultados son positivos como si son negativos) y un resumen técnico de resultados, además del resumen para personas legas ya mencionado.

Cualquier ensayo clínico con medicamentos debe seguir un procedimiento

de evaluación por parte de la AEMPS y de los CEIm, y una vez la AEMPS autoriza el ensayo, la Agencia es responsable de publicar toda la información en el registro. Posteriormente, cualquier modificación que se produzca a lo largo del ensayo (criterios de inclusión, apertura de nuevos centros, notificación de fechas importantes...) es igualmente evaluada y publicada por la

AEMPS, de tal manera que se pueden obtener los resultados actualizados en todo momento.

La AEMPS recuerda que para cualquier incidencia o consulta relacionada con el REec, puede dirigirse al buzón reec_incidencias@aemps.es.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

Autorización de Leqembi (lecanemab) con una indicación restringida

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos
y Productos Sanitarios publicada el 14 de noviembre de 2024
Referencia: MUH, 31/2024*

- **La decisión limita el uso de este medicamento destinado al tratamiento del Alzheimer a pacientes que tienen una o ninguna copia de ApoE4, una determinada forma del gen de la proteína apolipoproteína E**
- **Esta población tiene menos probabilidades de experimentar anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA), una reacción adversa grave conocida que implica edema (hinchazón) y posibles hemorragias cerebrales**
- **El CHMP ha concluido que en la población restringida evaluada en este nuevo examen, los beneficios de Leqembi para retrasar la progresión de los síntomas de la enfermedad son mayores que los riesgos**
- **Leqembi estará disponible a través de un programa de acceso controlado para garantizar que solo se utilice en la población de pacientes recomendada**

La Agencia Europea de Medicamentos, tras realizar una nueva evaluación de su dictamen inicial, ha recomendado que se otorgue una autorización de comercialización a Leqembi (lecanemab), un medicamento destinado al tratamiento de adultos con deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer y a la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana, con una indicación restringida. La decisión, tomada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés), del que forma parte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), limita el uso de este medicamento a pacientes que tienen una o ninguna copia de ApoE4, una determinada forma del gen de la proteína apolipoproteína E.

Esta población tiene menos probabilidades de experimentar anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIA), una reacción adversa grave conocida que implica edema (hinchazón) y posibles hemorragias cerebrales, que las personas con dos copias de ApoE4.

El CHMP ha concluido que en la población restringida evaluada en este nuevo examen, los beneficios de Leqembi para retrasar la progresión de los

síntomas de la enfermedad son mayores que los riesgos. En julio de 2024, el comité emitió una opinión negativa sobre el uso de este medicamento en una población más amplia, de todos los pacientes con enfermedad de Alzheimer en etapa temprana.

Leqembi estará disponible a través de un programa de acceso controlado para garantizar que el medicamento solo se utilice en la población de pacientes recomendada.

ARIA se manifiesta de dos formas, como ARIA-E (edema), que implica la acumulación de líquido en el cerebro, y ARIA-H (hemorragia), que implica pequeños sangrados en el cerebro. Puede ocurrir de forma natural en todos los pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero se exagera al tomar medicamentos como Leqembi, es decir, anticuerpos dirigidos a la beta amiloide. En la nueva evaluación solicitada por el laboratorio farmacéutico, el CHMP ha considerado el análisis de subgrupos que excluyan los datos de pacientes que portaban 2 copias del gen ApoE4 y que, por lo tanto, tenían mayor riesgo de ARIA.

Los resultados de estos análisis mostraron que entre los pacientes tratados con Leqembi, el 8,9% de aquellos con

solo una o ninguna copia de ApoE4 experimentaron ARIA-E, en comparación con el 12,6% en todos los pacientes; de manera similar, el 12,9% de los pacientes de la población restringida experimentaron ARIA-H en comparación con el 17,3 % de la población más amplia. Entre los pacientes tratados con placebo, las cifras fueron del 1,3% y el 6,8% para ARIA-E y ARIA-H, respectivamente, en la población restringida.

Medidas de seguridad adicionales

El CHMP ha concluido que los beneficios de Leqembi superan los riesgos en pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve debido a la enfermedad de Alzheimer con una o ninguna copia de ApoE4, siempre que se adopten medidas de minimización de riesgos para reducir el riesgo de ARIA grave y sintomática, y monitorizar sus consecuencias a largo plazo.

Los pacientes deberán someterse a una resonancia magnética para controlar la ARIA antes del inicio del tratamiento y antes de la quinta, séptima y decimocuarta dosis de Leqembi. Es posible que se necesiten resonancias magnéticas adicionales en cualquier momento durante el tratamiento si los pacientes desarrollan síntomas de

ARIA (como dolor de cabeza, confusión, cambios visuales, mareos, náuseas y problemas para caminar).

Para aumentar el conocimiento sobre ARIA y garantizar la detección y el tratamiento tempranos, el laboratorio farmacéutico proporcionará una guía y una lista de verificación para los profesionales sanitarios, y programas de capacitación sobre ARIA, además de una tarjeta de alerta para los pacientes. Asimismo, deberá realizar un estudio de seguridad posautorización para caracterizar mejor ARIA-E y ARIA-H y evaluar la eficacia de las medidas de minimización de riesgos. El laboratorio

también creará un estudio de registro en toda la UE con pacientes tratados con Leqembi que podrá utilizarse para estimar la incidencia de reacciones adversas, incluido ARIA, y determinar su gravedad. Este estudio también recopilará información sobre la progresión de los pacientes a las siguientes etapas de la enfermedad de Alzheimer y las posibles consecuencias a largo plazo de ARIA.

A igual que en el resto de evaluaciones, el CHMP ha tenido en cuenta la opinión de pacientes, cuidadores, profesionales médicos y organizaciones, sobre las necesidades no cubiertas de

los pacientes con enfermedad de Alzheimer y los datos sobre el deterioro cognitivo y los riesgos.

La opinión positiva del CHMP es un paso intermedio hasta que Leqembi llegue a los pacientes. La Comisión Europea (CE) será ahora la encargada de otorgar esta autorización de comercialización para que pueda distribuirse en todos los Estados miembro de la UE, como sucede con el resto de medicamentos autorizados por procedimiento centralizado.



*"Los pacientes portadores de alelo HLA-B*15:02 tienen alto riesgo de reacciones adversas cutáneas graves por fenitoína y carbamacepina".*

CASO CLÍNICO

Rabdomiólisis por rosuvastatina en paciente con función intermedia para SLCO1B1

Antía GÓMEZ FERNÁNDEZ y Ana CASAJÚS REY

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Introducción

Las estatinas son fármacos de primera línea indicados para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular por la mejora del perfil lipídico y la importante reducción de la morbilidad. No obstante, un porcentaje importante de pacientes sufren RAM relevantes, que pueden limitar la adherencia al tratamiento, incluyendo reacciones adversas musculoesqueléticas (RAME), que pueden llegar a ser graves (1).

Algunas variantes genéticas de SLCO1B1, ABCG2 y CYP2C9 influyen en el transporte y metabolismo de las estatinas y las RAME que se observan durante el tratamiento (2). A continuación se expone un caso clínico de rabdomiólisis inducida por rosuvastatina en un paciente con fenotipo de función intermedia para SLCO1B1 (3).

Caso clínico

Varón caucásico de 80 años que acudió a urgencias por dolor torácico. Ingresó a cargo de cardiología con diagnóstico de angina inestable con

derrame pericárdico leve. Se realizó un cateterismo cardíaco que mostró enfermedad coronaria de tres vasos con estenosis subtotal de la arteria coronaria derecha. Se realizó angioplastia con colocación de un stent farmacológico y se inició tratamiento antiagregante plaquetario doble (aspirina y clopidogrel) además de rosuvastatina. Tres días después, el paciente desarrolló disnea progresiva y dolor torácico. Ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con fallo multiorgánico debido a un shock cardiogénico causado por taponamiento cardíaco con pericarditis asociada, tras infección vírica de vías respiratorias altas 3 semanas antes. El paciente también desarrolló disfunción hepática congestiva y un cuadro de insuficiencia renal aguda sobre crónica con una tasa de filtrado glomerular (eGFR) de 15 mL/min/1,73 m², que requirió hemodiafiltración venosa continua (CVVHDF). Se administró rosuvastatina 20 mg/día después de la angioplastia durante 8 días y se suspendió cuando se inició la CVVHDF. Tras retirar el hemofiltro se retomó rosuvastatina a la misma dosis y, al cabo de 2 días, la creatinina cinasa

(CK) aumentó bruscamente y la eGFR volvió a disminuir. La CK alcanzó un valor máximo de 26.399 U/L, acompañado de un nivel de mioglobina de >1.000 µg/L. Se reanudó la CVVHDF y se administró metilprednisolona 125 mg/día, consiguiendo una normalización de CK, pero la función renal no se recuperó y precisó hemodiálisis intermitente. Como prueba complementaria se realizó una biopsia muscular que mostró una miopatía necrotizante aguda compatible con miotoxicidad inducida por estatinas. Asimismo, se llevó a cabo el genotipado de SLCO1B1 que identificó un alelo no funcional (genotipo *1/*5), lo que indica una función disminuida del transportador OATP1B1.

Discusión y conclusión

El gen SLCO1B1 codifica una proteína transportadora (denominada con el mismo nombre o OATP1B1) que facilita la captación hepática de las estatinas (4). 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 (5). En

el caso de la rosuvastatina, se elimina principalmente (alrededor del 90%) sin cambios a través de la bilis con la participación de los transportadores OATB1B1 y BCRP y se elimina parcialmente (alrededor del 10%) a nivel renal. En este paciente, ambas vías de eliminación hepática y renal estaban probablemente alteradas debido al taponamiento cardíaco con hepatopatía congestiva e insuficiencia renal aguda, lo que unido al fenotipo de función intermedia para SLCO1B1 (portador de

un alelo de no función), pudo facilitar la acumulación del fármaco y el rápido desarrollo de toxicidad, provocando una rhabdomiólisis grave.

Esta visión multifactorial tiene implicaciones directas para la prevención y el tratamiento clínico de la miopatía inducida por estatinas. Debido al distinto perfil farmacocinético y de interacción de diferentes estatinas, el riesgo de miopatía requiere una evaluación personalizada que incluya el tipo de es-

tatina, la medicación asociada, las comorbilidades y, si se dispone de ella, información sobre SLCO1B1 y otros genes relevantes. Este planteamiento puede guiar la selección y dosificación individualizadas de la estatina más adecuada para cada paciente y reducir así el riesgo de miopatía inducida por estatinas.

REFERENCIAS

1. Alfrevic 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.
2. 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 Pharmacol Ther. mayo de 2022; 111 (5): 1007-21.
3. Niedrig DF, Pyra M, Lussmann R, Serra A, Russmann S. Rosuvastatin-induced rhabdomyolysis: case report and call for proactive multifactorial risk assessment and preventive management of statin therapy in high-risk patients. Eur J Hosp Pharm Sci Pract. 14 de julio de 2023; ejhpharm-2023-003765.
4. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. Pharmacol Rev. marzo de 2011; 63 (1): 157-81.
5. Turner RM, Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. J Clin Med. 20 de diciembre de 2019; 9 (1): 22.

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**