

## :: INDICE ::

### ► *Consecuencias de redefinir la enfermedad de Alzheimer en términos de carga de proteína amiloide sin considerar el deterioro cognitivo*

Con la colaboración de la Fundación de Investigación Biomédica de la Princesa (FIB) y la Fundación Teófilo Hernando (FTH), Universidad Autónoma de Madrid.



#### EDITORIAL

- Desmedicar el paciente

#### ARTICULO

- Consecuencias de redefinir la enfermedad de Alzheimer en términos de carga de proteína amiloide sin considerar el deterioro cognitivo

#### INVESTIGACIÓN

- Inhibición de la ruta de interleucina 36 para el tratamiento de la psoriasis general pustulosa

#### USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

- Dosis máximas de estatinas pueden evitar el uso de los inhibidores de la PCSK9

#### FARMACOVIGILANCIA

- Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría
- Uso de elvitegravir/cobicistat durante el embarazo: riesgo de fracaso terapéutico y transmisión de la infección VIH de madre a hijo
- Soluciones de Hidroxietil-Almidón (HEA): inicio del programa de acceso controlado
- Publicación de información de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos
- Alemtuzumab (Lemtrada®): restricciones de uso provisionales por motivos de seguridad

#### ERRORES DE MEDICACIÓN

- Errores de medicación por problemas en la interpretación de la prescripción y uso de abreviaturas
- Versatis 5% apósito
- Brilique (ticagrelor)

#### SEGURIDAD DEL PACIENTE

- Sociedad Española de Patología Digestiva
- Sociedad Española de Psiquiatría

#### CASOS FARMACOTERÁPICOS

### 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

#### INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad

Cristóbal de los Ríos

Francisco Javier Egea Máiquez

Rafael León Martínez

Samuel Martín Vilchez

Carmen Ovejero Benito

Aneta Wojnicz

#### ENSAYOS CLÍNICOS

#### INDEPENDIENTES

Eva Rodríguez Perera

Pedro Gil Divason

M<sup>a</sup> Eugenia Flores Ruiz

#### COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

#### INVESTIGADORES

#### PREDOCTORALES:

Carmen Belmonte Campillo

Miriam Saiz Rodríguez

Pablo Zubiaur Precioso

#### MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Daniel Romero Palacián

María José Hernández Martínez

Diana María Campodónico

#### TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

#### SECRETARIA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

Ana del Río Moreno

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

Concepción Martínez Nieto.

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Iciar Cañamares Orbis

#### DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga

Infarmex/I.T.H.

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRIME: Gráficas Maravillas, s.l.

ISSN: 1136-9450.

DEPÓSITO LEGAL: M-4580-1996

PdF se distribuye a médicos y personal sanitario del Hospital Universitario de la Princesa y sus centros de salud.

#### CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacología Clínica//

Servicio de Farmacia,

Hospital Universitario de la Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006-Madrid

e-mail: francisco.abad@salud.madrid.org

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

#### DIRECCIÓN EN INTERNET:

[http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354549094969&language=es&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPagina%2FHPRI\\_contenidoFinal](http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354549094969&language=es&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPagina%2FHPRI_contenidoFinal)

## Desmedicar el paciente

Hace unas semanas, en una reunión de amigos el profesor Amaro García Díez llamó nuestra atención sobre un artículo de revisión que ponía en tela de juicio la relación causa-efecto entre los niveles elevados de colesterol en sangre y el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular (ECV). La revisión se publicó en otoño pasado (U. Ravaskov y col. Expert Review of Clinical Pharmacology, 2018; 11:959-970) y en pocos meses ha recibido más de 70.000 consultas.

No me extraña que los comensales de la reunión antes aludida, profesores José María Pajares García, Ricardo Moreno Otero y yo quedáramos sorprendidos por el contenido de la revisión que nos resumía el doctor García Díez. Poner en duda la vasta literatura de décadas que asocia colesterol y riesgo coronario y atribuye a las estatinas la acción mitigadora de dicho riesgo, es como luchar poco menos que contra molinos de viento. Sin embargo, al leer el artículo de revisión, muy bien documentado con sus 107 citas bibliográficas, uno piensa que los argumentos esgrimidos para poner en duda el dogma no tienen nada de estafalarios.

Los autores lo inician con una cita de Karl Popper afirmando que las hipótesis no pueden probarse, pero si falsificarse; de hecho, una hipótesis que no sea susceptible de falsificación, no puede tildarse de científica, segura.

El dogma se inició en los años 1960 cuando los autores del afamado "Estudio Framingham sobre el Corazón" siguieron durante 30 años a una cohorte de sujetos y concluyeron que la disminución de 1 mg/dL de colesterol circulante se asociaba a un aumento del riesgo coronario. Apoyándose (curiosamente) en esta conclusión, en 1990 una declaración conjunta de la "Asociación Americana del Corazón" y el "Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre" decía que la reducción del 1% en el CT conducía a la reducción aproximada del 2% en el riesgo de enfermedad coronaria. Es decir, los autores de esta declaración utilizaron de forma fraudulenta y equívoca las conclusiones del Framingham, según los autores de la revisión que comento.

Partiendo de este equívoco, Ravaskov y col. analizan 107 artículos originales y revisiones de la literatura para llegar a la conclusión, subrayada por el doctor García Díez con un grueso círculo en la copia del artículo que me envié: <<La idea de que el nivel elevado de colesterol en sangre es la causa principal de la ECV es imposible; ello es así porque los individuos con niveles bajos padecen aterosclerosis tanto como los que lo tienen alto. Es más, el riesgo de padecer ECV es similar en ambos grupos. La hipótesis del colesterol se ha mantenido viva durante décadas debido a que los autores de revisiones han utilizado criterios estadísticos dudosos, excluyendo los resultados de ensayos clínicos negativos e ignorando numerosas observaciones contradictorias>>.

Es cierto que los numerosos estudios hechos en sujetos jóvenes y de mediana edad conceden un valor predictivo de futura ECV a los niveles altos de CT o cLDL. Pero la asociación no es lo mismo que causalidad, pues existen otros muchos factores de riesgo cardiovascular del tipo de estrés mental, factores de coagulación, inflamación, infecciones y alteraciones del endotelio vascular. Estos otros factores deben investigarse con mayor intensidad.

Hay otro aspecto en el que los autores de la revisión hacen énfasis a saber, los efectos adversos de las estatinas. Recuerdo que cuando llegaron al mercado, el profesor Alberto Sols, a la sazón director del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, me decía sorprendido que cómo iba a ser compatible la inhibición de la síntesis del colesterol con la seguridad de las estatinas. Afirmaba esto sobre la base de que el colesterol era necesario para la síntesis de múltiples hormonas esteroideas, así como de todas las membranas celulares. En los ensayos clínicos, la frecuencia de miopatías por estatinas es baja. Sin embargo, recuerdo que una vez comercializada, la potente cerivastatina tuvo que ser retirada del mercado porque produjo varias muertes. Así pues, los efectos adversos de las estatinas son más relevantes cuando se considera su uso clínico actual en millones de pacientes.

A lo largo de mi vida profesional me he metido de lleno en un buen número de polémicas farmacoterápicas. Analizar la literatura, con sus contrasentidos y sus limitaciones, es un atractivo ejercicio intelectual. A veces los datos, aunque superen ese fatídico valor estadístico de la  $P < 0,05$ , nos inclinan a emitir un juicio favorable o desfavorable. En cualquier estudio clínico, un determinado fármaco puede producir un efecto que, sin embargo, puede ser clínicamente irrelevante. Cuando un amigo me pregunta si debe tomar estatinas porque tiene 210-220 mg de CT, categóricamente le digo que no. En cualquier caso, esos amigos prefieren muchas veces el consuelo de un comprimido al esfuerzo de una ligera dieta y un ligero ejercicio.

Quizás los médicos deberíamos pensar más en mitigar la prescripción que en fomentarla. Desde luego, es más fácil y rápido contentar al paciente con una receta que razonarle por qué no es necesario que tome una determinada medicación. En este sentido, vienen a colación algunos estudios de seguimiento de pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. El paciente abandona el hospital con una prescripción de por vida del antiagregante plaquetario aspirina a bajas

dosis, una estatina, un inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina tipo enalapril y un gastroprotector. En particular, los beta-bloqueantes tienen un efecto cardioprotector, mitigando la "agresividad" cardíaca de la adrenalina y la noradrenalina en situaciones de estrés. Sin embargo, sus efectos adversos deterioran la calidad de vida (bradicardia, fatiga, intolerancia al ejercicio, hipotensión, impotencia). Por ello, se están haciendo estudios de seguimiento postinfarto de los pacientes para determinar cuáles necesitan la medicación beta-bloqueante de por vida y cuáles no. En España, el Centro Nacional de Enfermedades Cardiovasculares (CNIC) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC) están haciendo uno de estos interesantes estudios.

Otro ejemplo se relaciona con los inhibidores de tirosina cinasa, imatinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib. A principios de este siglo, esta medicación convirtió la leucemia mieloide crónica (LMC), una enfermedad mortal a corto plazo, en una enfermedad crónica. Hay

pacientes que están tomando estos medicamentos durante casi dos décadas y que hacen vida normal. Sin embargo, hace poco se planteó la cuestión de suprimir la medicación y dar por curado al paciente de su LMC. Algunos estudios ya publicados demuestran que al menos un 30% no recaen cuando se les suprime la medicación. Está claro que estos pacientes mejorarán su calidad de vida, mermada por los efectos adversos de los tinib.

En la comida de El Espolón los doctores García Díez, Moreno Otero, Pajares y yo hablamos de este tema, que sacó a colación Amaro. Pero el fruto de esta reunión "científico-médica" no fue solo intelectual. El pescadito frito y el arroz con bogavante también satisfizo la parte más autónomo-vegetativa de nuestro sistema nervioso.

Antonio G. GARCÍA  
Catedrático Emérito  
Universidad Autónoma de Madrid

*"Finalizar una consulta médica con la prescripción de uno o varios medicamentos es lo habitual. No lo es tanto finalizarla sin una prescripción o minorando el número de medicinas que toma el paciente. ¿Por qué?. El tema se ilustra aquí con tres ejemplos."*

## ARTÍCULO

### **Consecuencias de redefinir la enfermedad de alzheimer en términos de carga de proteína amiloide sin considerar el deterioro cognitivo.**

Daniel ROMERO PALACIAN

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa

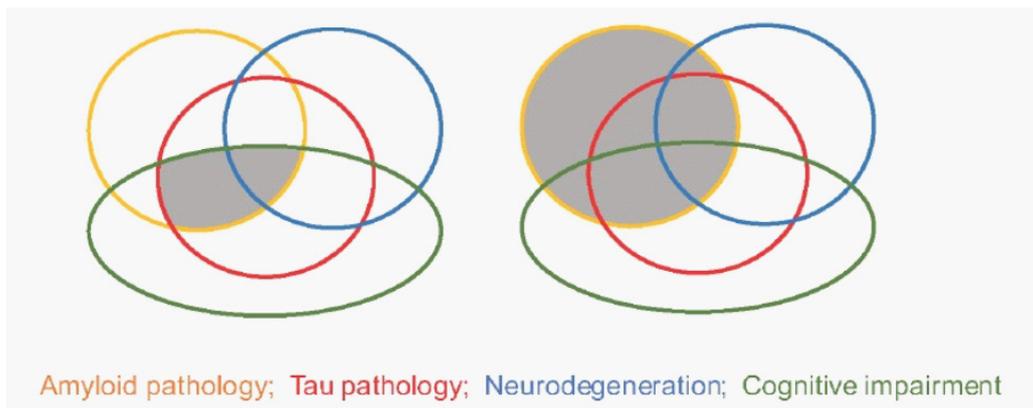
Comentario del artículo: Robinson SR, Brothers HM, Gosztyla ML. Consequences of redefining Alzheimer's disease in terms of amyloid burden without regard to cognitive decline. Neural Regen Res. 2018 Dec;13(12):2098-2099. doi: 10.4103/1673-5374.241456. PubMed PMID: 30323134; PubMed Central PMCID: PMC6199922.

#### **La enfermedad de Alzheimer (EA) redefinida**

Durante el siglo pasado la EA se definió como una enfermedad de deterioro cognitivo progresivo junto con una carga de placas de  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A) y ovillos tau patológicas en el hipocampo y el prosencéfalo. Sin embargo, un documento de parámetros reciente publi-

cado, patrocinado conjuntamente por el Instituto Nacional del Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (Jack et al, 2018), propone nuevas pautas de clasificación para la EA que, de ser adoptadas, tendrán profundas consecuencias para la futura gestión de la EA. Las nuevas directrices redefinen la EA en términos de la carga cerebral de  $\beta$ A y, en menor medida, de tau, inde-

pendientemente del estado cognitivo (Figura 1). Este enfoque biológico es consistente con otras enfermedades (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 2) que se definen y manejan en términos de biomarcadores, en lugar de basarse en los síntomas manifiestos. Se espera que esta redefinición de la EA facilite enormemente el progreso en ensayos clínicos terapéuticos.



**Figura 1. Enfermedad de Alzheimer (sombreado) de acuerdo a los criterios tradicionales (izquierda) y la redefinición (derecha). Al hacer que tres de los criterios convencionales no sean esenciales, muchas más personas se clasificarán como EA.**

La reformulación de la carga de  $\beta A$  como la principal característica definitoria de la EA permitirá que el éxito de las intervenciones clínicas se evalúe sobre la base de si son capaces de disminuir la carga de  $\beta A$ , sin la necesidad de demostrar que el deterioro cognitivo estaba presente o se ha detenido. Estas pautas relajadas facilitarán el éxito en el tratamiento de la EA. Si bien las nuevas directrices se han propuesto por razones sólidas, a los autores actuales les preocupa que conduzcan a resultados adversos para los pacientes y podrían evitar el progreso hacia una verdadera cura para la EA.

#### Ventajas de una definición de biomarcador de EA

La influyente "hipótesis de la cascada de amiloide" postula que los complejos tóxicos de  $\beta A$  dañan el cerebro y eventualmente causan un deterioro cognitivo progresivo. Durante las últimas dos décadas, se han realizado más de 200 ensayos clínicos con el objetivo específico de reducir la carga de  $\beta A$  en pacientes con EA para detener la progresión de la demencia. Algunos ensayos han logrado reducciones significativas en la carga de  $\beta A$ , pero ninguno ha disminuido el deterioro cognitivo (Brothers et al, 2018).

Debido a que el número mundial de casos de EA ha aumentado considerablemente, el tamaño masivo del mercado sin explotar para la terapéutica de EA ha llevado a las compañías farmacéuticas a invertir en este área. Sin embargo, el costo de financiar una serie de ensayos clínicos infructuosos ha comenzado a pasar factura: en enero de 2018, Pfizer anunció que está descontinuar sus estudios preclínicos y ensayos clínicos de Fase 1 y 2 en terapias para la EA debido al costo in-

sostenible de ensayos clínicos fallidos. Si otros gigantes farmacéuticos siguen el ejemplo de Pfizer, la cura para la EA podría posponerse indefinidamente.

Las técnicas de imagen modernas con tomografía por emisión de positrones del compuesto B de Pittsburgh (PiB-PET) que permiten detectar y cuantificar la carga de  $\beta A$  en cerebros vivos, han revelado que una proporción de adultos sanos de mediana edad tienen cargas significativas de  $\beta A$ . Una opinión generalizada dentro de la industria farmacéutica, y entre los defensores de la hipótesis de la cascada amiloide, postula que las terapias basadas en  $\beta A$  fracasaron porque se realizaron en la vejez, mientras que el proceso fisiopatológico comienza mucho antes (Tarawneh y Holtzman, 2009). Ellos especulan que debería ser posible prevenir la aparición de la EA si los depósitos de  $\beta A$  se atacan cuando se detectan por primera vez, en la tercera y cuarta décadas de la vida. Al eliminar la dependencia del deterioro cognitivo como una característica definitoria de la EA (Figura 1), Jack y sus colegas abrieron la puerta a la posibilidad de realizar ensayos clínicos en personas cognitivamente normales de mediana edad (Jack et al, 2018). Las terapias que ya han reducido con éxito las cargas cerebrales de  $\beta A$  en los ancianos con deterioro cognitivo (por ejemplo, aducanumab, bapineuzumab), pueden ser reutilizadas para reducir las cargas de  $\beta A$  de las personas de edad media, cognitivamente normales, y así tratar (definitivamente) su EA. Jack y sus colegas advierten que si bien su definición biológica de EA debería proporcionar una mejor base para los ensayos clínicos, la definición no debe aplicarse como un diagnóstico clínico. No obstante, si este enfoque logra reducir las cargas de  $\beta A$ , en la mediana

edad se puede comenzar rutinariamente un curso de tratamiento anti- $\beta A$  para toda la vida con el fin de evitar la demencia que podría estar esperando en la vida posterior. Habrá ganadores durante todo el proceso: tranquilidad para el paciente, una bonanza para las grandes compañías farmacéuticas y una reivindicación de que la investigación persistente puede triunfar sobre una de las enfermedades más difíciles de tratar.

#### Consideraciones éticas y clínicas para las terapias anti- $\beta A$

Las compañías farmacéuticas que realizan ensayos clínicos para atacar el  $\beta A$  en la mediana edad deberán abordar los riesgos psicológicos asociados con los pacientes con EA, décadas antes de que se manifieste el deterioro cognitivo. Se puede encontrar un paralelo en la enfermedad de Huntington, donde la detección genética se utiliza para revelar portadores durante la fase presintomática: tal conocimiento puede permitir a una persona planificar su futuro, pero también está asociada con mayores tasas de agresión, ansiedad, depresión e ideación suicida (Anderson et al, 2016). La correlación imperfecta entre la carga de  $\beta A$  y la conversión posterior a EA plantea preocupaciones adicionales. Existe evidencia considerable que ha demostrado que muchas personas mayores con altos niveles de  $\beta A$  nunca desarrollan un deterioro cognitivo progresivo o demencia (Pérez-Nievas et al, 2013). El inicio de terapias anti- $\beta A$  en ausencia de cualquier déficit cognitivo inevitablemente dará como resultado que algunas personas reciban un tratamiento innecesario, al tiempo que aumenta su riesgo de depresión y ansiedad.

Otra consideración se relaciona con los resultados adversos que comúnmente surgen al agotar el cerebro de  $\beta$ A. Los informes de ensayos clínicos de terapias anti- $\beta$ A indican que la incidencia de edema cerebral y microhemorragias aumenta casi cinco veces después del inicio de la terapia, y puede provocar cefalea, confusión, náuseas y trastornos de la marcha. De hecho, estos síntomas desagradables son tan frecuentes, que ocurren en hasta la mitad de los pacientes en algunos ensayos de inmunoterapia, que se los denomina eufemísticamente como "ARIA" (anomalías de la imagenología relacionadas con amiloide). Otros resultados adversos incluyen tasas más altas de meningoencefalitis e infecciones reemergentes (Brothers et al, 2018). Esta situación plantea la pregunta de si es ético exponer a sabiendas a las personas cognitivamente normales a riesgo de estos resultados adversos, particularmente cuando no se sabrá durante décadas si la terapia con anti- $\beta$ A en la mediana edad reduce el riesgo de desarrollar demencia en la vejez.

Además de su participación en la EA, el cerebro produce  $\beta$ A a lo largo de la vida, donde parece que cumple varias funciones fisiológicas importantes, que incluyen interceptar patógenos que se infiltran en el cerebro, parcheando brechas de la barrera hematoencefálica y colaborando en la consolidación de los recuerdos (revisado por Brothers et al, 2018). Por lo tanto, puede resultar necesario evaluar a los participantes en ensayos clínicos anti- $\beta$ A por el resto de sus vidas, para garantizar que la neutralización de las funciones fisiológicas de  $\beta$ A no aumente las tasas de infección cerebral, micro-hemorragias o pérdida de memoria.

La evidencia sugiere que el  $\beta$ A puede ayudar al sistema nervioso a recuperarse de una lesión (Brothers et al, 2018). La expresión de  $\beta$ A aumenta a las pocas horas de una lesión cerebral traumática (TBI, por sus siglas en inglés) en humanos y animales, incluidos los modelos sin genes relacionados con EA. Un estudio de 18 pacientes con TBI descubrió que los títulos de  $\beta$ A en el líquido intersticial del cerebro se asocian positivamente con el estado cognitivo (Brody et al, 2008). Los ratones que tienen una inactivación del gen que codifica la enzima de escisión de la proteína precursora de amiloide del sitio  $\beta$  (BACE1) son incapaces de

escindir  $\beta$ A de su precursor, y después de una TBI muestran una memoria espacial deteriorada en comparación con los ratones de tipo salvaje. El tratamiento de estos ratones knockout BACE1 con  $\beta$ A exógeno mejora su memoria, mientras que el tratamiento empeora la memoria en ratones wildtype, lo que sugiere que los niveles de  $\beta$ A normalmente producidos en respuesta a una TBI se ajustan dentro de los límites apropiados (Mannix et al, 2013).

La presencia de  $\beta$ A promueve la recuperación de otras formas de lesión. Los ratones knockout para BACE1 y los ratones knockout para la proteína  $\beta$ A-precursora (APP) tienen una tasa de supervivencia del 40% dentro de las 4 horas de la isquemia cerebral, en comparación con las tasas de supervivencia del 100% en ratones wildtype (Koike et al, 2012). Del mismo modo, en ratones sometidos a una lesión de la médula espinal, la prevención de la producción de  $\beta$ A por la inactivación de BACE1 o la inhibición de la secreta da como resultado una recuperación motora deteriorada y un daño más extenso de la sustancia blanca (Pajoohesh-Ganji et al, 2014). A la inversa, las ratas transgénicas EA, que sobreexpresan  $\beta$ A, tienen volúmenes de infarto reducidos en comparación con las ratas de tipo salvaje después de la oclusión de la arteria cerebral media; Las ratas transgénicas se desempeñan mejor en las pruebas de memoria espacial y acondicionamiento del miedo que las ratas wildtype, a pesar de los peores resultados en las tareas motoras (Clarke et al, 2007). Además, en cuatro modelos diferentes de esclerosis múltiple en ratones, las inyecciones intraperitoneales de proteína hexamérica  $\beta$ A40 o  $\beta$ A42 condujeron a mejoras en la función motora, remielinización de las lesiones y reducción de la inflamación (Grant et al, 2012). En conjunto, estos estudios sugieren que centrar la terapéutica de la EA en el agotamiento de  $\beta$ A puede afectar la capacidad de los pacientes para recuperarse de lesiones neurológicas, de las cuales los ancianos tienen un mayor riesgo.

### Conclusión

Si bien centrar el desarrollo de fármacos para la EA en la reducción de la carga de  $\beta$ A ofrece ciertas ventajas para los ensayos clínicos, puede tener consecuencias no deseadas, incluida una menor capacidad para recuperar-

se de un accidente cerebrovascular y una lesión cerebral, las repercusiones psicológicas de creer que tienen EA, así como el riesgo de efectos secundarios adversos como ARIA y meningoencefalitis. Si se utilizan inmunoterapias activas, la respuesta autoinmune contra  $\beta$ A durará toda la vida, lo que potencialmente extenderá estos riesgos durante décadas.

### ¿Qué pasa si la hipótesis de la cascada amiloide es incorrecta?

Algunos investigadores han defendido el papel causal de tau en la patogénesis de la EA, mientras que otros han propuesto que las placas de  $\beta$ A son parte de una respuesta innata a la lesión cerebral (Robinson y Bishop, 2002). Los estudios en animales y humanos han demostrado que la deposición de  $\beta$ A puede ser inducida por una amplia gama de eventos que son perjudiciales para el cerebro, incluyendo TBI, apoplejía e hipoxia (Brothers et al, 2018). Aunque el documento de parámetros reconoce que existe incertidumbre respecto a si las placas de  $\beta$ A son la causa o una consecuencia del proceso de la enfermedad (Jack et al, 2018), la definición biológica implica que la presencia de una carga de  $\beta$ A superior a la normal es interpretado como EA. En efecto, la cascada amiloide se ha elevado de una hipótesis a un teorema, con el apoyo del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación del Alzheimer. Este cambio de estado está destinado a desalentar la investigación sobre objetivos terapéuticos alternativos. Si la deposición de  $\beta$ A es una consecuencia de la EA en lugar de su causa, podría pasar de 20 a 30 años antes de que aprendamos que los tratamientos anti- $\beta$ A administrados de manera continua desde la mediana edad no previenen el deterioro cognitivo en la edad avanzada. Mientras tanto, se habrá perdido el impulso para desarrollar tratamientos alternativos.

Irónicamente, es posible que nunca sepamos que los tratamientos anti- $\beta$ A son ineficaces para prevenir la EA, porque el deterioro cognitivo progresivo en ausencia de una carga de  $\beta$ A no cumple con la definición diagnóstica de EA. Por este motivo, y los que se describen en los párrafos anteriores, advertimos que se debe tener precaución para adoptar la definición biológica propuesta de EA en investigaciones o en ensayos clínicos.

## REFERENCIAS

- Anderson KE, Eberly S, Groves M, Kayson E, Marder K, Young AB, Shoulson I, Investigators P. Risk factors for suicidal ideation in people at risk for Huntington's disease. *J Huntingtons Dis* 2016; 5: 389-94.
- Brody DL, Magnoni S, Schwetye KE, Spinner ML, Esparza TJ, Stocchetti N, Zipfel GJ, Holtzman DM. Amyloid-beta dynamics correlate with neurological status in the injured human brain. *Science* 2008; 321: 1221-24.
- Brothers HM, Gosztyla ML, Robinson SR. The physiological roles of amyloid- $\beta$  peptide hint at new ways to treat Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 118.
- Clarke J, Thomell A, Corbett D, Soininen H, Hiltunen M, Jolkkonen J. Overexpression of APP provides neuroprotection in the absence of functional benefit following middle cerebral artery occlusion in rats. *Eur J Neurosci* 2007; 26: 1845-52.
- Grant JL, Ghosn EEB, Axtell RC, Herges K, Kuipers HF, Woodling NS, Andreasson K, Herzenberg LALa, Herzenberg LA, Steinman L. Reversal of paralysis and reduced inflammation from peripheral administration of  $\beta$ -amyloid in TH1 and TH17 versions of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Sci Transl Med* 2012; 4: 145ra105.
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 535-62.
- Koike MA, Lin AJ, Pham J, Nguyen E, Yeh JJ, Rahimian R, Tromberg BJ, Choi B, Green KN, LaFerla FM. APP knockout mice experience acute mortality as the result of ischemia. *PLoS One* 2012; 7: e42665.
- Mannix RC, Zhang J, Berglass J, Qui J, Whalen MJ. Beneficial effect of amyloid beta after controlled cortical impact. *Brain Inj* 2013; 27: 743-8.
- Pajooesh-Ganji A, Burns MP, Pal-Ghosh S, Tadvalkar G, Hokenbury NG, Stepp MA, Faden AI. Inhibition of amyloid precursor protein secretases reduces recovery after spinal cord injury. *Brain Res* 2014; 1560: 73-82.
- Perez-Nieves BG, Stein TD, Tai HC, Dols-Icardo O, Scotton TC, Barroeta-Espar I, Fernandez-Carballo L, de Munain EL, Perez J, Marquie M, Serrano-Pozo A, Froesch MP, Lowe V, Parisi JE, Petersen RC, Ikonovic MD, López OL, Klunk W, Hyman BT, Gómez-Isla T. Dissecting phenotypic traits linked to human resilience to Alzheimer's pathology. *Brain* 2013; 136: 2510-26.
- Robinson SR, Bishop GM. A $\beta$  as a biofloculant: implications for the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 1051-72.
- Tarawneh R, Holtzman DM. Critical issues for successful immunotherapy in Alzheimer's disease: development of biomarkers and methods for early detection and intervention. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009; 8: 144-59.

## INVESTIGACIÓN

## Inhibición de la ruta de interleucina 36 para el tratamiento de la psoriasis general pustulosa

Carmen OVEJERO BENITO

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

La psoriasis es una enfermedad crónica, autoinmune y de componente inflamatorio [1]. Existen diferentes tipos de psoriasis: psoriasis vulgaris o en placas, guttata o en gotas, eritrodérmica y pustulosa. La psoriasis pustulosa es una enfermedad rara, de causa desconocida que se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre alta, fatiga, erupciones cutáneas eritematosas episódicas con formación de pústulas cutáneas estériles y leucocitos neutrófilos [2]. La psoriasis pustulosa puede estar localizada en regiones concretas del cuerpo, como en el caso de la psoriasis pustulosa palmo-plantar o ser generalizada, que puede causar la muerte de los pacientes [3]. Aunque su etiología es desconocida, diferentes infecciones o diversos medicamentos podrían desencadenar brotes de psoriasis pustulosa [3].

Recientemente se ha descubierto que en la psoriasis pustulosa generalizada se produce una activación sistemática de la expresión de las interleucinas IL-1 and IL-36 [4]. Además, en algunos pacientes con esta patología se han encontrado mutaciones que causan la pérdida de función en el gen IL36RN que codifica para un antagonista del receptor de la interleucina 36 (IL36Ra). Este receptor antagoniza tres interleucinas (IL-1F6, IL-1F8 and IL-1F9) involucradas tanto en la activación de las señales pro-inflamatorias

como la vía de señalización del factor NFkB [5]. Por ello, la mutación IL36RN provoca la activación de la cascada de señalización de esas tres citoquinas y sus rutas pro-inflamatorias [6]. Asimismo, la mutación en el gen CARD14 de un aspartato por una histidina en la posición 176 genera una proteína anormalmente activa que supone un factor de predisposición para la psoriasis pustulosa generalizada y psoriasis vulgar. CARD14 (del inglés "caspase recruitment domain family member 14") codifica una proteína que participa en apoptosis y activa la señalización de NFkB en los queratinocitos. Dicha mutación genera una proteína constitutivamente activa que mantiene la ruta de NFkB continuamente activada [7].

Un ensayo clínico llevado a cabo por el grupo de investigación liderado por el Dr. Christian Thoma, de la compañía Boehringer Ingelheim International [8], ha evaluado la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética, la farmacogenómica en pacientes con psoriasis pustulosa activa generalizada de BI 655130, un anticuerpo monoclonal para el receptor de la interleucina 36 [8]. Se trata de un ensayo de prueba de concepto de fase I, abierto, multicéntrico en pacientes con psoriasis generalizada. El ensayo incluyó 7 pacientes que presentaban psoriasis pustulosa y fueron tratados con una dosis única, intravenosa de BI 655130, a una dosis

de 10 mg/kg de masa corporal con un seguimiento de 20 semanas (ClinicalTrials.gov, nº NCT02978690). La variable principal que se evaluó fue la seguridad y la tolerabilidad del fármaco.

Al inicio del ensayo la gravedad de la enfermedad fue evaluada en todos los pacientes mediante la escala GPPGA (evaluación global física de la psoriasis pustulosa generalizada) basada en la evaluación de la gravedad de las pústulas, del eritema y de la escala generalizada de lesiones de psoriasis. Cada componente consta de una escala de 5 puntos, siendo el 0 la menos grave y 4 la más grave, y se calcula la media. Todos los pacientes mostraron un valor de 3 en la escala GPPGA (enfermedad moderada) con una gravedad de pústulas de 2 a 4 (pústulas moderadas a muy densas). Tres pacientes presentaron la mutación IL36RN en homocigosis, uno además mostraba una mutación en heterocigosis de CARD1 y 4 no presentaron ninguna de las mutaciones estudiadas [8].

Después de la infusión del fármaco del estudio, todos los pacientes manifestaron efectos secundarios leves o moderados pero ningún efecto adverso grave. De ellos, 5 alcanzaron un GPPGA de 0 o 1 (la piel totalmente libre de pústulas) durante la primera semana, y en todos los pacientes a las 4 semanas, independientemente de la presencia de la mutación IL36RN [8].

También se evaluó el estado de los pacientes con el uso del GPPASI (índice de severidad y área de extensión de la psoriasis pustulosa generalizada), una adaptación del valor del PASI en que el componente de la induración se sustituye por un componente pustuloso que puede variar desde 0 (menos grave) a 72 (más grave). Entre los pacientes del estudio, la media del porcentaje de mejora en la evaluación GPPASI desde el momento basal fue del 59% a la primera semana, 73,2% a la segunda semana y el 79,8% en la cuarta semana. Las pústulas desaparecieron totalmente en 3 pacientes 48

horas después del tratamiento, en 5 pacientes en la primera semana, y en 6 pacientes en la segunda semana. Los valores de GPPGA, GPPASI y la gravedad de las pústulas se mantuvieron durante la semana 20. Asimismo se observó una reducción de la media del nivel de proteína C reactiva en la semana 2 (de 69.4±57.0 mg/dL a 4.5±7.5 mg/dL) y se mantuvo hasta la semana 4, cuando se realizó la última medida [8].

Los autores concluyeron que la eficacia de BI 655130 independientemente de la presencia de la mutación

IL36RN sugiere que la ruta de la interleucina-36 puede jugar un papel patogénico en los pacientes con psoriasis pustulosa generalizada que tienen distintos background genéticos, incluidos aquellos con la mutación en la diana. Esta prueba de concepto sugiere que la inhibición del receptor de la interleucina 36 con el inhibidor BI 655130 reduce la gravedad de la psoriasis pustulosa en un periodo de 20 semanas [8] de forma eficaz y bien tolerada por los pacientes.

REFERENCIAS

1. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet 2015; 386: 983–94.
2. Al Aboud DM, Kumar S. Pustulosa Psoriasis, in: StatPearls, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537002/> (accessed March 15, 2019).
3. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustulosa psoriasis: a review and update on treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV 2018; 32: 1645-51.
4. Johnston A, Xing X, Wolterink L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustulosa psoriasis. J Allergy Clin Immunol 2017; 140: 109-20.
5. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustulosa psoriasis. Am J Hum Genet 2011; 89: 432-7.
6. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustulosa psoriasis. N Engl J Med 2011; 365: 620-8.
7. Sugiura K. The genetic background of generalized pustulosa psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. J Dermatol Sci 2014; 74: 187-92.
8. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, et al. Inhibition of the interleukin-36 pathway for the treatment of generalized pustulosa psoriasis. N Engl J Med 2019; 380: 981-3.

## USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

### *Dosis máximas de estatinas pueden evitar el uso de los inhibidores de la PCSK9*

Francisco ABAD SANTOS

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

De acuerdo a los resultados de estudios recientes (1-2), la gran mayoría de pacientes puede alcanzar los niveles de colesterol normales únicamente tomando estatinas y ezetimiba, por lo que no necesitan tomar inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).

Se realizó una simulación del tratamiento óptimo en una amplia muestra de pacientes que necesitaba disminuir sus lípidos, y el estudio mostró que 86% de los pacientes podría alcanzar la meta de colesterol-LDL (c-LDL) < 70 mg/dL con el tratamiento de estatinas (elevando la dosis de atorvastatina desde 20 mg hasta 80 mg), y añadiendo ezetimiba cuando la estatina no fuera suficiente. Después de alcanzar las dosis máximas de las terapias orales, únicamente 14% requerirá tomar un inhibidor de la PCSK9 para llegar a los valores meta (<70 mg/dL) (1-2).

Para este análisis utilizaron la base de datos MarketScan Research para identificar una cohorte contemporánea y representativa de los pacientes

estadounidenses con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (denominada cohorte basal). La base de datos MarketScan Research es una base de datos administrativa de Truven Health Analytics, compañía de análisis de datos que es parte de la unidad de salud IBM Watson.

De los 105.269 pacientes (57,2% del género masculino, edad media 65,1 años) con enfermedad cardiovascular aterosclerótica diagnosticada, 53,2% estaba recibiendo estatinas antes del estudio, y únicamente 25,5% había alcanzado los niveles de c-LDL <70 mg/dL (1). La enfermedad cardiovascular aterosclerótica se definió como un síndrome coronario agudo reciente, u otra enfermedad coronaria, como enfermedad cerebrovascular isquémica, o enfermedad arterial periférica. Sorprende que la mitad de los pacientes con antecedente de infarto de miocardio o derrame cerebral no estaban tomando una estatina (1).

La simulación del estudio supuso que el tratamiento se fue intensifican-

do para lograr un c-LDL <70 mg/dL, aumentando hasta la dosis máxima las estatinas, luego añadiendo ezetimiba, y finalmente el inhibidor de la PCSK9 alirocumab (Praluent®) cuando fuera necesario para alcanzar los valores meta (1-2).

Los investigadores utilizaron un modelo de simulación tipo Monte Carlo, aplicado a una gran cohorte, para determinar cuántos pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica requerirían de una terapia adicional para ser considerados como completamente tratados. La simulación Monte Carlo es una técnica matemática computarizada que permite a los investigadores construir modelos que realizan un análisis de riesgo al adaptar una diversidad de posibles resultados para cualquier factor que tenga un grado de incertidumbre inherente, como la respuesta a los tratamientos.

A partir de esta cohorte basal "real" se generó una población a estudiar (de un millón de pacientes, llamada cohorte de simulación) mediante un

muestreo aleatorio que permitía el reemplazo de los individuos (método de bootstrap). El objetivo consistía en generar una cohorte con las mismas proporciones de los pacientes en Estados Unidos, con respecto a cuántos tenían enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular o arterial periférica, haciéndola más representativa de toda la población.

La estimación de los parámetros estadísticos mediante bootstrap permite que la población de muestra represente una buena aproximación de la distribución de la población general. Para este estudio, la gran cohorte elegida por bootstrap permitió múltiples repeticiones de los individuos y la simulación de diversos efectos, como llevar los tratamientos hasta la dosis máxima. El modelo es muy sofisticado, debido a que incorpora la variabilidad de los individuos, ya que no todos los pacientes logran la misma reducción de c-LDL con estatinas o ezetimiba.

En la cohorte de simulación, antes del aumento en las dosis del tratamiento, 51,5% de los pacientes estaba usando monoterapia con estatinas, y 1,7% una combinación de estatinas y ezetimiba. Como se había mencionado, solo 25,2% estaban alcanzando un nivel de c-LDL <70 mg/dL.

A todos los pacientes que no estaban recibiendo ningún tratamiento de inicio se les indicó una estatina (20 mg de atorvastatina), y se estimó su efecto en el c-LDL. Cuando se requirió un tratamiento adicional (es decir, estaban por encima de la meta), se aumentó la dosis a 80 mg de atorvastatina, y cuando eso no fue suficiente se agregó ezetimiba al tratamiento y, si esto no daba

resultado, se añadía alirocumab (75 mg, aumentado hasta 150 mg, si fuera necesario).

Únicamente con la monoterapia de estatinas a dosis máximas, 67,3% de los pacientes alcanzó el nivel óptimo de c-LDL, 18,7% requirió añadir ezetimiba, y 14% alirocumab (1).

De 14% de los pacientes que requirieron un inhibidor de la PCSK9, 12% alcanzó los valores objetivo al agregar la dosis más baja de alirocumab, y solo 2% precisó utilizar la dosis más alta. Después de este último paso, únicamente 0,7% de la cohorte basal no alcanzó un c-LDL <70 mg/dL (1).

En una editorial (3) se resalta que, aunque este trabajo está sujeto a limitaciones por ser una simulación, existe una gran oportunidad para mejorar los resultados del tratamiento (c-LDL) en la población con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, utilizando la terapia hipolipemiente oral, y también indica que, si se intensifican los esfuerzos para el uso correcto de estos medicamentos, el papel de los inhibidores de la PCSK9 en esta población sería únicamente para 15%.

Suponiendo que existe una intolerancia total hacia las estatinas en 10% de los pacientes (es decir, que ni siquiera podían tomar la dosis más baja), y una intolerancia parcial en 10%, descubrimos que solo aumentaríamos la proporción de pacientes que necesitarían ezetimiba en 0,9%, y el número de pacientes que necesitan un inhibidor de la PCSK9 aumentaría de 14% a 20% (2).

Los investigadores también probaron otras metas de tratamiento, y encontra-

ron una necesidad singularmente baja de utilizar los inhibidores de la PCSK9 en todos los pacientes que recibían terapia oral optimizada. Sin embargo, en algunos escenarios hubo necesidad de emplear los inhibidores de la PCSK9 en >30% de los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (4).

Aunque alirocumab fue el inhibidor de la PCSK9 utilizado en el estudio de simulación, los resultados también pueden aplicarse a evolocumab (Repatha®). Los hallazgos del estudio son similares a los publicados recientemente en una carta del Departamento de Asuntos de Veteranos, quienes mostraron que sin ningún cambio en la terapia actual, 24,5% de los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica sería candidato para el tratamiento con evolocumab utilizando los criterios de inclusión y exclusión de FOURIER (5). Esto representaría un costo anual de 2080 millones de dólares. Sin embargo, si se emplearan las dosis máximas de estatina y ezetimiba, 60% de estos pacientes alcanzaría un c-LDL <70 mg/dL con 10% requiriendo el uso de un inhibidor de la PCSK9. La elevación de las dosis de estatinas y el uso de ezetimiba reduciría este porcentaje en 60%, lo que implica un costo total de 838 millones de dólares.

## Conclusión

La mayor parte de los pacientes con patología cardiovascular pueden conseguir reducir suficientemente el colesterol con tratamiento oral con estatinas y ezetimiba, por lo que solo unos pocos requerirán el tratamiento con alirocumab o evolocumab.

## REFERENCIAS

1. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Reynolds MR, Sanchez RJ, Sasiela WJ. Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017; 2 (9): 959-66.

2. Cannon CP, Sanchez RJ, Klimchak AC, Khan I, Sasiela WJ, Reynolds MR, Rosenson RS. Simulation of the impact of statin intolerance on the need for ezetimibe and/or proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor for meeting low-density lipoprotein cholesterol goals in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2019; 123 (8):1202-7.

3. Smith SC Jr. Defining potential use of nonstatin therapies to lower blood cholesterol levels. *JAMA Cardiol*. 2017; 2 (9):946-7.

4. Beck DL. Las dosis máximas de hipolipemiantes orales pueden evitar el uso de los inhibidores de la PCSK9 - Medscape - 21 de agosto de 2017. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5901782>

5. Virani SS, Akeroyd JM, Nambi V, y cols. Estimation of eligibility for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and associated costs based on the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk): Insights from the department of Veterans Affairs. *Circulation* 2017; 135: 2572-4.



*”Se deben notificar las sospechas de reacciones adversas, sin esperar a confirmar su relación con el medicamento porque, muchas veces, establecer la relación de causalidad no es sencillo”.*

# FARMACOVIGILANCIA

## ***Vitamina D: casos graves de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en pediatría***

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 19 de marzo de 2019

Referencia: MUH (FV), 2/2019

**Con el fin de evitar casos graves de hipercalcemia en pediatría y en pacientes adultos debidos a sobredosificación, la AEMPS recuerda las presentaciones disponibles para cada grupo y recomienda:**

### **A los prescriptores:**

- **Seleccionar para cada situación la presentación del medicamento adecuada, asegurándose de que en la receta quedan anotadas con claridad la dosis por toma y la frecuencia de administración.**
- **Explicar a los pacientes/padres la pauta de administración y los síntomas derivados de la sobredosis de vitamina D.**

### **A los farmacéuticos:**

- **Comprobar la presentación y pauta posológica y revisar con los padres/pacientes dicha pauta para asegurar su correcta comprensión**

Es bien conocido que los medicamentos que contienen vitamina D pueden producir hipercalcemia. A pesar de ello siguen notificándose al Sistema Español de Farmacovigilancia casos graves debidos a la sobredosificación de medicamentos que contienen una forma de vitamina D como único principio activo.

Concretamente, los casos notificados se relacionan con sobredosificación de preparados con colecalciferol en niños y calcifediol en adultos. Según los datos disponibles en las notificaciones, estos casos están relacionados con errores que se pueden producir tanto en la prescripción, como en la dispensación o en la administración del medicamento.

### **Casos de hipercalcemia en pediatría**

Se han notificado casos graves de hipercalcemia en recién nacidos y lactantes, asociados a la utilización de colecalciferol. En todos estos casos se habían administrado a los niños dosis diarias muy superiores a las recomendadas para prevenir el déficit de vitamina D. Llama la atención que en algunos casos se utilizaba una presentación para adultos, no autorizada para su uso en pediatría.

Se recuerda que, para su uso en pediatría, colecalciferol como monofármaco está comercializado como:

- Gotas orales para administración diaria: Deltius® y Thorens® 10.000 UI/ml (1 gota contiene 200 UI); Vitamina D3 Kern Pharma 2.000 UI/ml (3 gotas ó 0,1 ml contienen 200 UI).

- Ampollas bebibles para administración cada 6-8 semanas según la edad del niño: Videsil® 25.0000 UI solución oral. Su uso debe reservarse para aquellos casos en los que no es posible la administración diaria.

Por otra parte, se dispone de soluciones orales de Deltius® y Thorens® en frascos unidos de 2,5 ml, que contienen 25.000 UI y no están indicadas para niños; sólo están indicadas para adultos debido a su alta concentración.

### **Casos de hipercalcemia en adultos**

Se han notificado casos graves de hipercalcemia en adultos asociados a la administración de calcifediol (comercializado como Hidroferol®). En todas las ocasiones el paciente había utilizado una pauta de administración con una mayor frecuencia de dosificación que la recomendada en la ficha técnica del producto.

La disponibilidad comercial de diversas presentaciones de calcifediol para adultos (Hidroferol®), que tienen pautas de administración diferentes (diaria, semanal, mensual o única) pueden contribuir a la aparición de estos errores con daño para el paciente. En particular, los errores más frecuentes se han debido a la utilización diaria de presentaciones que deben pautarse solamente una vez al mes.

Como recordatorio, se incluyen a continuación las presentaciones comercializadas de calcifediol para adultos (Hidroferol®):

- Administración diaria: Hidroferol® gotas orales: 6000 UI/ml (25 gotas) (240 UI/gota).
- Administración mensual: Hidroferol® 0,266 mg cápsulas y solución oral: 16.000 UI por cápsula ó ampolla bebible.
- Administración única: Hidroferol® choque 3 mg solución oral: 180.000 UI por ampolla bebible.

### **La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios:**

#### ► Médicos prescriptores:

- o Seleccionar la presentación del medicamento adecuada para cada situación.
- o Asegurarse de que en la receta aparecen anotados con claridad tanto la presentación, como la dosis por toma y la frecuencia de administración. Confirmar que se está administrando correctamente el producto en las visitas médicas sucesivas.
- o En el caso de recién nacidos y lactantes: explicar con claridad a los padres, tutores o cuidadores la pauta de administración del medicamento prescrito y asegurarse de que se ha entendido correctamente.
- o En el caso de adultos: explicar con claridad a los pacientes la pauta de administración del medicamento prescrito, haciendo especial hincapié en la frecuencia de administración del mismo, asegurándose de que el paciente la comprende.

- o Explicar los riesgos derivados de la sobredosis de vitamina D e instruir acerca de los síntomas sugestivos de la misma.

► **Farmacéuticos:**

- o Comprobar que la presentación y la frecuencia de administración son

adecuadas para la situación, antes de la dispensación.

- o En el momento de la dispensación, revisar con los padres/pacientes que conocen con exactitud la pauta posológica prescrita.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en la web [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## ***Uso de elvitegravir/cobicistat durante el embarazo: riesgo de fracaso terapéutico y transmisión de la infección VIH de madre a hijo***

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 26 de marzo de 2019*

*Referencia: MUH (FV), 3/2019*

**Un estudio realizado en mujeres embarazadas ha mostrado una menor exposición a elvitegravir y a cobicistat durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en comparación con el periodo posparto. Esto podría provocar fracaso virológico y mayor riesgo de transmisión de la infección por VIH de la madre al hijo.**

**Se recomienda:**

- **No iniciar tratamiento con elvitegravir/cobicistat durante el embarazo.**
- **Cambiar a un tratamiento alternativo en caso de embarazo.**

Elvitegravir es un antiretroviral inhibidor de la integrasa (actúa impidiendo la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) del VIH-1 en el ADN genómico del huésped con el consiguiente bloqueo de la formación de provirus del VIH-1 y de la propagación de la infección viral) indicado, en combinación con otros antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por el VIH-1. Se encuentra actualmente comercializado formando parte de dos combinaciones a dosis fijas: Genvoya® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) y Stribild® (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir disoproxil).

Cobicistat inhibe selectivamente la actividad de la isoenzima CYP3A del citocromo P450, potenciando la exposición sistémica a sustratos del CYP3A (como elvitegravir) que tienen una biodisponibilidad oral limitada y una semivida corta.

Recientemente, el análisis de los datos farmacocinéticos procedentes del estudio IMPAACT P1026s (International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials) ha mostrado en mujeres embarazadas una menor exposición a cobicistat y elvitegravir durante el se-

gundo (2T) y tercer trimestre (3T) del embarazo en comparación con el periodo posparto.

El IMPAACT P1026s es un estudio en curso, prospectivo en el que se reclutaron mujeres infectadas por el VIH, embarazadas de 20 semanas o más, a las que se les administraba una vez al día elvitegravir y cobicistat en combinación con emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato (Stribild®) o tenofovir alafenamida (Genvoya®).

En relación con el periodo posparto, los datos del estudio muestran:

- Elvitegravir: la concentración máxima diaria no fue significativamente diferente en el 2T; en el 3T fue un 28% inferior, estadísticamente significativa. Las concentraciones a las 24 horas tras la dosis fueron significativamente inferiores: un 81% en el 2T y un 89% en el 3T.
- Cobicistat: la concentración máxima diaria fue significativamente inferior: un 28% en el 2T y un 38% en el 3T. Las concentraciones a las 24 horas tras la dosis también fueron significativamente inferiores: un 60% en el 2T y un 76% en el 3T.

- El porcentaje de mujeres con supresión viral (definido en el estudio como ARN del VIH-1 <50 copias/ml) en el 2T, 3T y posparto fue de 76.5%, 92.3% y 76% respectivamente. No se observó correlación entre la supresión viral y la exposición a elvitegravir.

**En base a estos datos y teniendo en cuenta que la reducción de la exposición a elvitegravir podría provocar fracaso virológico y mayor riesgo de transmisión de la infección por VIH de la madre al hijo, la AEMPS recomienda:**

- **No iniciar tratamiento con elvitegravir/cobicistat durante el embarazo.**
- **Cambiar a un régimen terapéutico alternativo en caso de embarazo.**

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con elvitegravir y cobicistat (que pueden consultarse en el Centro de Información online de medicamentos de la AEMPS) se actualizarán para incorporar esta nueva información de seguridad.

## **Soluciones de Hidroxietil-Almidón (HEA): inicio del programa de acceso controlado**

*Información para profesionales sanitarios*

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 28 de marzo de 2019*

*Referencia: MUH (FV), 4/2019*

**Como continuación de la nota informativa MUH (FV) 12/2018, la AEMPS informa sobre la implantación del programa de acceso controlado para las soluciones de HEA con fecha 16 de abril de 2019.**

**A partir de esta fecha, el suministro de estos medicamentos se realizará únicamente a los hospitales/centros sanitarios validados y únicamente podrán prescribir estos medicamentos los médicos que hayan realizado una sesión informativa online.**

**Se recuerda además a los profesionales sanitarios la obligación de seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas, establecidas en sus fichas técnicas.**

La AEMPS ha venido informando de las restricciones en las condiciones de uso autorizadas para las soluciones de HEA debido al incremento de riesgo de insuficiencia renal y de mortalidad en ciertos pacientes y de la decisión de mantener estos medicamentos comercializados bajo un programa de acceso controlado (ver notas informativas MUH (FV) 18/2013, MUH (FV) 29/2013, MUH (FV) 1/2018 y MUH (FV) 12/2018).

Este programa se pondrá en marcha el próximo 16 de abril y su objetivo fundamental es asegurar que los médicos que prescriben estos medicamentos conocen las condiciones de uso autorizadas, especialmente sus contraindicaciones, indicación autorizada, así como la dosificación y duración de tratamiento recomendadas.

Para ello, los médicos potenciales prescriptores deberán confirmar que han realizado una sesión informativa on-line sobre los aspectos anteriormente mencionados (validación del médico) para poder utilizar estos medicamentos. Asimismo, será necesario que cada centro sanitario tenga un responsable del PAC (validación del centro) para que los laboratorios titulares de la autorización de soluciones de HEA puedan suministrarle estos medicamentos.

### **1. Fecha efectiva de inicio del Programa de Acceso Controlado**

El PAC entrará en vigor el 16 de abril de 2019. A partir de esta fecha, hospitales, centros sanitarios y médicos no podrán adquirir y/o prescribir soluciones de HEA sin estar validados en el PAC.

### **2. Validación del médico - Sesión informativa**

Todos los médicos que vayan a prescribir soluciones de HEA después del 16 de Abril de 2019, deberán completar la sesión informativa obligatoria que informa sobre los riesgos y las condiciones autorizadas de uso, cuyo contenido está disponible en línea en la siguiente dirección: <https://academy.esahq.org/volumetherapy>.

Una vez realizado, el médico recibirá por correo electrónico un certificado de que ha recibido la información necesaria para la correcta prescripción.

Los servicios del hospital que utilicen o prevean utilizar estos medicamentos colaborarán para que todo su personal médico haya recibido su validación.

### **3. Validación del hospital/centro sanitario – Coordinador del PAC**

Cada centro sanitario designará un profesional sanitario que coordine este programa. El coordinador se responsabilizará de facilitar la información sobre el programa de acceso controlado y la necesidad de realizar la sesión informativa a los servicios que utilicen estos medicamentos, trabajando de forma coordinada con el Servicio de Anestesia y Reanimación, el Servicio de Farmacia Hospitalaria y el Servicio de Farmacología Clínica.

Asimismo, organizará la sistemática para que el servicio de farmacia del centro conozca los servicios clínicos en los que existen médicos validados para prescribir estos medicamentos.

Además, debe firmar y enviar a los laboratorios titulares por correo elec-

trónico ([hea@pac-es.es](mailto:hea@pac-es.es)) una carta estándar por la que se compromete a desarrollar las actividades indicadas anteriormente. Este es un requisito indispensable para el suministro de estos medicamentos a partir del próximo 16 de abril. Una vez recibida, se podrán suministrar los medicamentos con HEA al hospital/centro sanitario.

La carta estándar de compromiso la facilitarán los laboratorios titulares a la Gerencia del hospital/centro sanitario; también podrá descargarse de la página web de la AEMPS (sección CIMA).

Será responsabilidad de los servicios clínicos/médicos prescriptores el uso de las soluciones de HEA dentro de las condiciones de uso autorizadas.

**La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios la obligación de cumplir estrictamente las condiciones de uso autorizadas para las soluciones de HEA, especificadas en las fichas técnicas correspondientes.**

### **REFERENCIAS**

Comisión Europea: Decisión de ejecución de la Comisión de 17.7.2018 y anexos, relativa a las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para uso humano que contienen la sustancia activa «hidroxietilalmidón (HEA), soluciones para perfusión». Disponible en: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho26498.htm>

## Publicación de información de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 9 de abril de 2019

Referencia: MUH (FV), 5/2019

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) pone a disposición del público, a través de su página web, información sobre los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano notificados en España.**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publica en su página web información sobre los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano registrados en la base de datos española de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) desde 1983. La actualización de los datos se realizará trimestralmente.

Esta información se pone a disposición de los profesionales sanitarios y demás ciudadanos dando cumplimiento a lo que indica la legislación y como ejercicio de transparencia, ya que gracias a su colaboración se dispone de estos datos.

Cuando un ciudadano o un profesional sanitario notifica una sospecha de reacción adversa a través del sistema de notificación espontánea, estos datos se registran en una base de datos denominada FEDRA. A través de un análisis adecuado de los mismos se

contribuye a un mejor conocimiento de la seguridad de los medicamentos tras su comercialización. Es preciso leer detenidamente la información que se aporta en la página web para su correcta interpretación.

El informe muestra el número total de casos notificados por grupos de edad y por sexo del paciente, así como la distribución de los casos por reacción adversa tanto por términos médicos agrupados como por términos médicos más concretos. Además de los datos globales, también se puede consultar por el principio activo que contienen los medicamentos disponibles en España.

Debe tenerse en cuenta que:

- **La información que se muestra no debe utilizarse para tomar decisiones sobre si se debe cambiar o suspender un tratamiento, ya que sólo se trata de casos en los que**

**se sospecha que el medicamento puede estar relacionado.**

- **Las sospechas de reacciones adversas que se muestran pueden ser reacciones adversas ya conocidas para el medicamento y estar descritas en su ficha técnica y en el prospecto ([www.aemps.gob.es/cima](http://www.aemps.gob.es/cima))**
- **Una reacción adversa es una respuesta nociva y no intencionada a un medicamento y todos los medicamentos pueden producirlas, con mayor o menor frecuencia.**

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del formulario electrónico disponible en [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es) o de cualquier otro medio puesto a disposición por los centros autonómicos de farmacovigilancia.

## Alemtuzumab (Lemtrada®): restricciones de uso provisionales por motivos de seguridad

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 12 de abril de 2019

Referencia: MUH (FV), 6/2019

- **Debido a la aparición de casos graves de reacciones adversas cardiovasculares y de mecanismo inmunológico relacionadas con el uso de alemtuzumab (Lemtrada®), se ha iniciado una revisión del balance beneficio-riesgo en sus indicaciones autorizadas.**
- **Como medida temporal mientras se realiza esta revisión, se ha restringido la indicación de alemtuzumab y se recomienda a los profesionales sanitarios la monitorización antes y durante la perfusión del medicamento, así como durante todo el tratamiento.**

Alemtuzumab (Lemtrada®) es un anticuerpo monoclonal autorizado desde 2013, para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética (ver ficha técnica de Lemtrada).

Recientemente, en la revisión periódica de los datos de seguridad de alemtuzumab, se han identificado casos de reacciones adversas graves de tipo cardiovascular y otras mediadas inmunológicamente, algunos de ellos mortales.

La gravedad de los casos identificados ha motivado el inicio de una revisión

detalhada de la información disponible a nivel europeo, con el fin de determinar si es necesario modificar las condiciones en las que este medicamento está autorizado (procedimiento de arbitraje europeo).

Mientras esta revisión se lleva a cabo, se han adoptado medidas provisionales restringiendo la indicación

autorizada para tratamientos que se inicien a partir de ahora a:

“Pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido, al menos, dos tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) o para los que el tratamiento con cualquier otro TME esté contraindicado o no sea adecuado”.

Para los pacientes actualmente en tratamiento con alemtuzumab, se recomienda la monitorización de las constantes vitales antes y durante la perfusión intravenosa del medicamento. En caso de observarse cambios clínicamente significativos en las mismas, es necesario suspender la perfusión y vigilar al paciente. Además, debe evaluarse la función hepática antes y durante el tratamiento con alemtuzumab; en el caso de aparición de síntomas clínicos o valores analíticos alterados, solo se debe readministrar el medicamento tras una cuidadosa valoración.

Los pacientes que durante el tratamiento desarrollen signos relacionados con la activación inmunológica deben ser evaluados inmediatamente y descartar la posible aparición de linfocitosis hemofagocítica.

Los casos identificados están rela-

cionados con las siguientes reacciones adversas:

- Condiciones de tipo inmunológico: daño hepático incluyendo elevación de transaminasas y hepatitis autoinmune, en algunos casos con desenlace mortal, así como linfocitosis hemofagocítica. Esta última puede aparecer desde unos meses hasta cuatro años después del inicio del tratamiento con alemtuzumab.
- Reacciones adversas cardiovasculares con una relación temporal estrecha con la perfusión de alemtuzumab (entre 1 y 3 días tras la misma): casos de hemorragia pulmonar alveolar, infarto de miocardio, ictus (isquémico y hemorrágico), disección arterial cervicocéfálica.

**La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:**

- **En el caso de nuevos tratamientos con alemtuzumab, seguir estrictamente la indicación ahora restringida indicada anteriormente.**
- **En los pacientes en tratamiento:**
  - **Monitorizar las constantes vitales antes y durante la perfusión**

**de alemtuzumab. En el caso de aparición de cambios clínicamente significativos, suspender la perfusión.**

- **Monitorizar la función hepática durante el tratamiento. En caso de aparición de sintomatología o valores analíticos alterados, valorar cuidadosamente la readministración del medicamento.**
- **Evaluar con urgencia a los pacientes que desarrollen sintomatología que pudiera estar relacionada con linfocitosis hemofagocítica.**
- **Informar a los pacientes tratados con alemtuzumab sobre los signos y síntomas de daño hepático, enfermedad cardiovascular o linfocitosis hemofagocítica para que en caso de su aparición busquen atención médica inmediata.**

Esta nueva información de seguridad se incorporará próximamente a la ficha técnica y el prospecto de Lemtrada.

La AEMPS comunicará a los profesionales sanitarios las conclusiones de la revisión en marcha o cualquier nueva información relevante relacionada con este asunto.

## ERRORES DE MEDICACION

### *Errores de medicación por problemas en la interpretación de la prescripción y uso de abreviaturas*

#### Características del error

Durante el período 1 enero al 30 de junio de 2018, se han recibido en el Portal de Uso Seguro de Medicamentos 237 errores de medicación (EM) con causa en los problemas en la interpretación de la prescripción y el

uso de abreviaturas, de los que en 17 ocasiones se produjo daño al paciente. En cuanto a la distribución por ámbito asistencial, 124 (52%) se notificaron desde Atención Primaria, 85 (36%) desde Atención Hospitalaria, 24 (10%) desde la Red de Farmacias Centinela y

4 (2%) desde los Centros Sociosanitarios. Según el origen del error, para los 17 casos (7,17%) con daño al paciente: 8 se produjo en la administración por el paciente, 4 en la prescripción, 4 en la administración por profesionales sanitarios y 1 en la dispensación.

Algunos de los casos con daño al paciente:

- ▶ Paciente al que se prescribe fentanilo intranasal una dosis de 400 mcg para dolor irruptivo y se estaba administrando, por error, cuatro dosis (1.600 mcg). Parece ser, que confundió la indicación de realizar “4 pulsaciones para purgar el sistema” con la dosificación que se debía administrar. El paciente presentó un cuadro de neurotoxicidad con confusión y delirium.
- ▶ Paciente al que se prescribe Terbasmin® TH cada 6 horas “si presenta pitos o fatiga”, pero lo interpreta, por error, como pauta de tratamiento de mantenimiento, sin leer “si pitos o fatiga”. Presentó palpitaciones y malestar general.
- ▶ Paciente al que se prescribe 10 mg de metadona solución oral 10 mg/ml (1%) y el profesional en lugar de administrar 10 mg le administra, por error, 100 mg; es decir, se le administró 10 ml en lugar de 1 ml que corresponderían a los 10 mg. La paciente requirió ingreso en UCI durante un día y medio.

#### Recomendaciones

- Los problemas en la interpretación de la prescripción y el uso de abreviaturas no estandarizadas siguen siendo, una

vez más, una de las causas de errores de medicación que, en un porcentaje considerable, ocasionan daño al paciente.

- El profesional debe cerciorarse

que el paciente ha comprendido bien la prescripción tanto la dosis como la forma de administrarlo, para tratar de evitar este tipo de errores.

## Versatis 5% apósito adhesivo medicamentoso (lidocaína)

### Características del error

Hemos tenido conocimiento, durante el periodo de 1 de enero al 13 de septiembre de 2018, a través de diferentes Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos, de seis errores de medica-

ción con el medicamento VERSATIS® 5% (lidocaína en parches). El error se produjo, en todos los casos, por la prescripción del medicamento para indicaciones no aprobadas en la ficha técnica. Según la ficha técnica, Versa-

tis® está indicado para el alivio sintomático del dolor neuropático asociado a infección previa por herpes zoster (neuralgia posherpética, NPH) en adultos. Los casos notificados fueron los siguientes:

1. Se prescribe Versatis® para una trocanteritis en las consultas de rehabilitación.
2. Prescripción de parches de lidocaína para tratamiento de dolor en región lumbar, 1 cada día, 12 horas.
3. Paciente con antecedentes de alergia a lidocaína le recetan parches de Versatis® por dorsolumbalgia en consultas de rehabilitación.
4. Paciente atendida en urgencias del Hospital por lumbociática, entre las recomendaciones al tratamiento se incluye la aplicación de Versatis® parches.
5. Residente con fuerte dolor de espalda a la que se prescribe una dosis de diclofenaco IM. Cuando el médico y enfermera acuden a ponérselo, se dan cuenta que tiene puesto un parche de lidocaína en lugar de Transtec® que tenía pautado. La paciente se lo autoadministraba, porque parece ser que alguien del personal le indicó que era lo mismo y que se lo pusiese.
6. Paciente anciana polimedicada, con diagnóstico de dolor crónico no oncológico de origen degenerativo osteoarticular. En tratamiento por la unidad del dolor por lumbociatalgia mediante dispositivos locales denervación, mórficos y coadyuvantes del dolor. En la última revisión se añade como tratamiento, por su queja de dolor en rodillas, parches de Versatis® 1 al día 12 horas, en cada rodilla.

Ante este tipo de práctica y/o error, que va en aumento, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, el pasado 31 de agosto, emitió una resolución donde establece las nuevas condiciones de dispensación del medicamento Versatis® 5%. En ella se indica que a partir del 1 de octubre, en el ámbito del SNS, será necesario el visado de inspección. Posteriormente se ha ampliado el plazo a partir del 1 de

noviembre (Intranet Farmacia: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/noticiaVERSATIS.aspx>).

De este modo, se asegura que la utilización de este fármaco se adecúa a las indicaciones terapéuticas recogidas en la ficha técnica.

### Recomendaciones:

- Prescribir el medicamento atendiendo a las indicaciones aprobadas en la ficha técnica.
- Difundir, entre los profesionales sanitarios, las nuevas condiciones de dispensación de Versatis® desde el 1 de noviembre de 2018, que será necesario el visado de inspección.

## Brilique 60mg y 90mg comprimidos recubiertos con película (ticagrelor)

### Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de dos Unidades Funcionales de

Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria y una de Atención Primaria de tres errores con el medicamento BRILIQUE® debido a la falta de admi-

nistración. En los tres casos las consecuencias fueron muy graves para el paciente. Los casos notificados han sido los siguientes:

- 1.- Paciente que sufre un Infarto Agudo de Miocardio, requiere la implantación de un stent y recibe doble antiagregación durante su ingreso en un hospital privado. Al alta, recibe un informe y las recetas de los medicamentos prescritos, entre los que estaba Brilique® (ticagrelor). Acude a la farmacia y no lo compra por el precio. Acude al centro de salud a pedir las recetas y el médico se las hace y las cursa para inspección, sin darse cuenta de que vienen de un hospital privado (rechazable). Esto se comunica al marido una semana después, cuando vuelve a recoger la receta y no le da tiempo a volver a la consulta en ese momento. El paciente sufre un nuevo reinfarto por obstrucción del stent, se introduce un nuevo stent en el anterior, pero la paciente, bastante deteriorada, sufre el desenlace fatal.
- 2.- Paciente en tratamiento ambulatorio con Brilique® (ticagrelor) 1 comp cada 12 horas, ingresa en hospital y se le prescribe electrónicamente como administración diaria. A los tres días la enfermera avisa al médico porque no le han administrado todas las dosis ya que en la hoja de administración de la enfermera aparece como descanso. El paciente prolonga su hospitalización.
- 3.- Paciente dado de alta desde el Hospital tras una doble angioplastia compleja, con indicación de doble antiagregación con aspirina y Brilique® (ticagrelor). Se le dio el alta a domicilio con las correspondientes recetas y acudió a su centro de salud a solicitar visado de ticagrelor. Al no poder obtener el visado en el momento no se ha tomado el fármaco. Tres días después desarrolla un infarto con disfunción ventricular severa que requirió angioplastia primaria a ambos vasos, con trombos extensos en ambos vasos tratados y que puede atribuirse a no tomar ticagrelor. El suceso ha causado un daño grave al paciente y puede atribuirse a la demora en el visado de un fármaco imprescindible.

**Recomendaciones**

- ▶ Informar a los pacientes, al alta, la importancia de instaurar el tratamiento prescrito lo antes posible para evitar complicaciones graves.
- ▶ Informar al paciente tanto del precio como de los trámites que fueran necesarios para obtener el medicamento.
- ▶ Informar al paciente de las consecuencias graves de no administrarse el medicamento.
- ▶ Realizar revisiones periódicas del funcionamiento de los sistemas de prescripción electrónica, para evitar errores en las hojas de administración de los medicamentos.
- ▶ Implicar y concienciar a todos los profesionales sanitarios que participen en el proceso de tratamiento de estos pacientes, para anticiparse ante posibles errores de medicación.
- ▶ Proporcionar al alta, además del informe y la receta, la medicación de visado de inspección para siete días.

**SEGURIDAD DEL PACIENTE*****Compromiso por la calidad de las sociedades científicas en España***

Estas recomendaciones se enmarcan en el proyecto Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España, coordinado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, GuíaSalud y la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

El proyecto "Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España" se inició en el mes de abril de 2013 con el objetivo principal de disminuir la utilización de intervenciones sanitarias innecesarias, entendiendo por innecesarias aquellas que no han demostrado eficacia, tienen efectividad

escasa o dudosa, no son coste-efectivas o no son prioritarias.

Se pueden consultar todas las recomendaciones de "no hacer" basadas en la evidencia científica en la página web: [http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal\\_sccc.htm](http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sccc.htm)

**Sociedad Española de Patología Digestiva****RECOMIENDA**

1. No programar revisiones, ni colonoscopias antes de 5 años en el seguimiento postpolipectomía de pacientes con 1-2 adenomas menores de 1 cm, sin displasia de alto grado, completamente extirpados en una colonoscopia de alta calidad.
2. No dar profilaxis antibiótica a personas con pancreatitis aguda leve.
3. No prescribir IBP como gastroprotección en pacientes sin factores de riesgo de complicaciones gastrointestinales.
4. No restringir la ingesta de líquidos en los pacientes con ascitis, salvo en presencia de hiponatremia dilucional con natremia inferior a 125 meq/l.
5. No utilizar la detección de anticuerpos IgA, ni IgG anti-gliadina para el diagnóstico de la enfermedad celiaca.

**Sociedad Española de Psiquiatría****RECOMIENDA**

1. No utilizar la medición de los niveles plasmáticos de serotonina con un criterio diagnóstico de trastorno depresivo.
2. No utilizar antipsicóticos para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada en Atención Primaria.
3. No prescribir los antihistamínicos para el tratamiento del trastorno de pánico.
4. No administrar benzodiacepinas de vida media larga para el tratamiento crónico del insomnio, en personas mayores de 65 años.
5. No se recomienda en psicosis y esquizofrenia infantil utilizar una dosis de carga de antipsicóticos (técnica de neuroleptización rápida).

## CASOS FARMACOTERÁPICOS

### *Falta de respuesta molecular mayor por bajos niveles plasmáticos del imatinib*

#### Historia Clínica:

Se trata de un paciente caucásico de 52 años de edad, a quien se diagnosticó de leucemia mieloide crónica Ph+ el 24 de septiembre del 2014. El día 17 de agosto del 2017 el paciente inicia el tratamiento de tercera línea (primera línea: hidroxiurea; segunda línea: nilotinib) con imatinib mesilato (Glivec®), con una dosis de 300 mg/día por la mañana. Tras 2 meses del tratamiento con imatinib, se evalúa la respuesta molecular del paciente al tratamiento. El paciente no se encuentra en la respuesta molecular mayor (RMM) (RM2.0; Bcr-abl mayor: 0.5% (0.4% IS [escala internacional])/21.800 copias Abl). A parte de la respuesta al tratamiento, se mide los niveles plasmáticos del imatinib. La concentración plasmática del imatinib en valle (Cmin) tiene un valor de 677,52 ng/mL. Tras 6 meses del tratamiento, el paciente sigue en RM2.0 (Bcr-abl mayor: 0.27% (0.2% IE)/73.300 copias Abl), sin conseguir la respuesta molecular mayor. A los 6 meses, se vuelve a determinar

el nivel plasmática del imatinib en valle (Cmin) se obtiene un valor de 594,30 ng/mL.

Según la bibliografía, los niveles plasmáticos del imatinib en valle, con una dosis de 400 mg/día, deberían estar en el rango de 1000-3000 ng/mL para asegurar la eficacia del tratamiento. La Cmin más baja se asocia con falta de RMM al tratamiento. En este caso clínico, los niveles plasmáticos de imatinib (300 mg/día), tras 6 meses del tratamiento, con una Cmin de alrededor de 600 ng/mL, están muy por debajo de los rangos de eficacia recomendados por la bibliografía para imatinib (>1000 ng/mL y <3000 ng/mL). Dado que el paciente no está en la RMM (siendo RM 2.0), se recomienda subir la dosis del imatinib para obtener eficacia del tratamiento. Entonces se sube la dosis a 400 mg/día y a los 3 meses se vuelve a evaluar tanto la respuesta al tratamiento como los niveles plasmáticos del imatinib. Tras 3 meses del tratamiento con imatinib 400 mg/día, el paciente entra en RMM (RM3.0) y

representa una concentración en valle del imatinib (Cmin) de 1056,57 ng/mL.

#### Conclusión:

Imatinib tiene relación concentración-respuesta bien definida. Se conoce que la concentración plasmática en valle, necesaria para obtener buena respuesta al tratamiento debería representar una Cmin mayor a 1000 ng/mL. La falta de la RMM al tratamiento con imatinib, se ha asociado a una concentración plasmática en valle inferior a 1000 ng/mL. Como se pudo observar, después se subió la dosis del imatinib de 300 a 400 mg/día, se obtuvo una respuesta al tratamiento satisfactoria (RMM). En todo caso, es altamente recomendable volver a monitorizar los niveles del imatinib en valle más a menudo, para confirmar la relación dosis-respuesta.

Aneta WOJNICZ

*Si necesita ayuda para la notificación de reacciones adversas a medicamentos, se puede poner en contacto con el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital (Dra. Gina Paola Mejia, Dr. Daniel Romero Palacián, Dra. María José Hernández Martínez, Dra. Diana María Campodónico, 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;  
danielrafael.romero@salud.madrid.org;  
diana.campodonico@salud.madrid.org;  
mhmartinez@salud.madrid.org;  
francisco.abad@salud.madrid.org;  
mdolores.ochoa@salud.madrid.org*

