



## :: ÍNDICE ::

► *Mepolizumab en el tratamiento del asma grave eosinofílica refractaria*

► *Hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos*

### EDITORIAL

- Señales purinérgicas.

### ARTICULO

- Mepolizumab en el tratamiento del asma grave eosinofílica refractaria.
- Hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos.

### COMISIÓN DE INFECCIONES, PROFILAXIS Y POLÍTICA ANTIBIÓTICA:

- El informe JIACRA-España analiza la relación entre grado de consumo de antibióticos y desarrollo de resistencia

### ENSAYOS CLÍNICOS

- Estudio FOURIER: evolocumab y eventos clínicos en pacientes con enfermedad cardiovascular.

### FARMACOVIGILANCIA

- ▼Xofigo (dicloruro de radio223): nuevas recomendaciones sobre restricciones de uso.
- Valproato (▼Depakine / ▼Depakine Crono): programa de prevención de embarazos.
- Esmya (acetato de ulipristal): restricciones de uso y nuevas medidas adoptadas para minimizar el riesgo de daño hepático.
- Ultra-Levura (*Saccharomyces boulardii*): nueva contraindicación de uso en pacientes en estado crítico o inmunodeprimidos.
- Micofenolato: nuevas recomendaciones sobre la prevención de embarazos.

### ERRORES DE MEDICACIÓN

- Metronidazol.

### SEGURIDAD DEL PACIENTE

Compromiso por la calidad de las sociedades científicas en España.

- Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene
- Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias

### CASOS FARMACOTERÁPICOS

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



### CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García  
Alberto Morell Baladrón  
Francisco Abad Santos

### SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:

Dolores Ochoa Mazarro

### SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

#### JEFE DE SECCIÓN

Francisco Abad Santos.

#### FACULTATIVO ESPECIALISTA:

Dolores Ochoa Mazarro

Gina Mejía Abril

#### 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>o</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

#### SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

Ana del Río Moreno

Rebeca Manzaneros 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/ITH.

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRIME: Gráficas Maravillas, s.l.

ISSN: 1136-9450.

DEPÓSITO LEGAL: M-4580-1996

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

#### CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacología Clínica//

Servicio de Farmacia,

Hospital Universitario de la Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006-Madrid

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

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

#### DIRECCIÓN EN INTERNET:

[http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354549094969&language=es&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPagina%2FHPR1\\_contenidoFinal](http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354549094969&language=es&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPagina%2FHPR1_contenidoFinal)

## Señales purinérgicas

Desde la ventana de mi dormitorio del Palacio de la Magdalena se divisaba la Isla de Mouro, un promontorio que emerge del mar, en la Bahía de Santander, a modo de rocosa catedral. Por la noche, el faro que la corona emite sus destellos intermitente y rítmicamente, con la cadencia propia de la luz que da acceso al Puerto de la ciudad más bella de España. El mérito de esa belleza, sin embargo, quizás no se deba tanto a los diseñadores de la ciudad, que arrasara un pavoroso incendio que acaeció a principios del Siglo XX como consecuencia de la explosión de un buque cargado de pólvora, anclado en el puerto. El mérito se debe más bien a la naturaleza misma, que dibujó caprichosamente la bahía, las verdes montañas que la circundan y un trozo del Océano Atlántico tan español, el Mar Cantábrico, que cada 6 horas crece con la marea para bañar las limpiísimas suaves arenas de las playas del Sardinero, el Camello o la Magdalena. Quién no haya visitado Santander está perdiendo el disfrute de un trozo del mismísimo Paraíso Terrenal.

Desde mediados de junio a mediados de septiembre pasan por la sede veraniega de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP) miles de alumnos y cientos de profesores, los unos para aprender y los otros para enseñar. Cada lunes, tras el fin de semana, el Palacio recobra la vida y los reporteros andan a la caza de algún político que les cuente algún chascarrillo para llenar una página del periódico o un programa de televisión. Cuando llega un ministro, el vestíbulo de la Magdalena se llena de fotógrafos, cámaras y ruido. El rey Alfonso XIII y su familia, que habitaron la Magdalena una veintena de años, en el primer tercio del siglo XX, no se habrían sentido cómodos con este barullo. Nosotros, la larga treintena de profesores y alumnos de la edición XXVII de la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando que celebramos el pasado mes de julio, tampoco. Por eso elegimos las caballerizas para nuestro curso de señales purinérgicas. Sí, sí los establos donde sus Majestades y la corte veraniega albergaban los caballos de sus carrozas. La política en Palacio y la ciencia en las caballerizas, comentó, irónicamente la profesora María Teresa Miras Portugal que, en la Facultad de Veterinaria de la Complutense, ha creado una verdadera Escuela de jóvenes investigadores en torno al tema purinérgico.

En su conferencia inaugural, María Teresa hizo un repaso general del complejo tema de los dos decenas de receptores purinérgicos que utiliza el ATP (y su metabolito adenosina) para regular un considerable número de funciones fisiológicas, particularmente en el sistema inmune y en la glía del sistema nervioso central aunque, prácticamente, ningún órgano escapa a su influencia. Particularmente llamativos son los efectos de uno de esos receptores, el denominado P2X7, sobre el inflammasoma. Este receptor tiene una baja afinidad por el ATP y solo se activa en situaciones en las que se produce una lesión tisular, dígame un trauma, un proceso isquémico tipo ictus o infarto de miocardio, el status epilepticus, la hipoxia neonatal, las infecciones y hasta el shock séptico. En estos cuadros de liberación masiva de ATP de células dañadas es cuando se activan los P2X7, que son canales iónicos con un poro poco selectivo que deja pasar calcio y sodio de fuera adentro, y potasio de dentro a fuera de la célula. En última instancia, el sodio y el calcio en la célula (sobre todo el calcio) ponen en marcha la cascada de la apoptosis que conduce a la muerte celular.

A lo largo de la última semana de julio en que, tradicionalmente, se celebra esta Escuela Teófilo Hernando, fuimos desgranando los distintos aspectos fisiológicos y fisiopatológicos en los que están implicadas las señales purinérgicas. Así, Tobias Engel (Royal College of Surgeons of Ireland, Dublin) que co-dirigía la Escuela conmigo y con Luis Gandía, presentó modelos animales de epilepsia que demostraban que los antagonistas del P2X7 podrían constituir una nueva diana para el desarrollo de nuevos fármacos con eficacia para tratar ese 30% de pacientes resistentes a los actuales fármacos antiepilépticos. Por su parte, Annette Nicke (Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany) presentó nuevos modelos de ratón para el estudio de la localización cerebral y la función de los P2X7 y Carlos Matute (Universidad del País Vasco) hizo una presentación más traslacional relacionada con la señalización purinérgica en la esclerosis múltiple.

Generalmente, el par de conferencias matinales del curso tocaba, la una temas más básicos, y la otra más clínicos. Este fue el caso del miércoles en que primero Miguel Díaz Hernández (Universidad Complutense de Madrid) expuso su trabajo sobre las enzimas fosfatasa que metabolizan el ATP y otros nucleótidos y Pablo

Pelegrín (Instituto de Investigación Biomédica de Murcia, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca) expuso, con extraordinario dominio pedagógico, el complejo mundo fisiopatológico de las sepsis y el papel de los P2X7 como potencial diana para el desarrollo de fármacos antagonistas que permitan la supervivencia de los pacientes que sufren esta devastadora enfermedad.

Vencido ya el ecuador del curso, Francesco di Virgilio (Universidad de Ferrara, Italia) expuso la implicación de los receptores purinérgicos en la biología de los tumores y sus metástasis y Bruno Frenguelli (Universidad de Warwick, UK) habló de nuevas sondas para detectar pequeños cambios en los niveles circulantes de ATP y adenosina, y su relación con el diagnóstico y pronóstico de enfermedades cardiovasculares y del SNC. Finalmente, el viernes lo dedicamos a temas relacionados con el desarrollo de nuevos fármacos para las enfermedades del SNC en las que los receptores purinérgicos P2X7 desempeñan un relevante papel patogénico. Yo mismo describí un tema relacionado con la regulación de la homeostasia celular del calcio y un experimento que estamos realizando en mi laboratorio con un antagonista P2X7 de Janssen, que atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza niveles cerebrales importantes; mis colaboradores Antonio Miguel García de Diego y Cristina Ruiz lo están administrando crónicamente a ratones portadores de un gen mutado de esclerosis lateral amiotrófica familiar, para conocer la posibilidad de que retrase la aparición de los síntomas paralíticos de la enfermedad y prolongue la vida. La conferencia de clausura la impartió Marc Ceuster (Janssen/Johnson and Johnson, Beerse, Bélgica) y versó sobre nuevos bloqueantes de los receptores P2X7 que ya están en ensayos clínicos en la depresión. Se refirió a las

dificultades del desarrollo de un nuevo fármaco y aconsejó a los 24 alumnos de la Escuela que al emprender un proyecto de investigación tuvieran claro la hipótesis y objetivos y las herramientas experimentales que iban a utilizar. Quiero resaltar que, sobre esta temática purinérgica, varios de los ponentes de este curso disfrutamos de un proyecto europeo del programa de formación de doctores Marie Curie de la Unión Europea, que se extenderá hasta 2021.

Pero con ser interesante la actualización temática de las 10 conferencias matinales, lo fueron mucho más las presentaciones que los doctorandos hicieron por las tardes, sobre su trabajo, también relacionado con las enfermedades del SNC y periféricas y el impacto que sobre las mismas tenía la señalización purinérgica. Y por destacarlo de forma clara, todavía fue más interesante el hecho de que esos doctorandos asaltaran a preguntas a los conferenciantes de la mañana durante la media hora de discusión que seguía a cada conferencia. Una delicia; una experiencia hartamente gratificante.

Por la noche, rodeando los destellos intermitentes del faro de Mouro, se divisaban otras luces tenues de las barcas de pescadores que van a pescar los maganos de la bahía. Estos pequeños calamares se sirven al día siguientes encebollados; son deliciosos. Tuvimos ocasión de probarlos en el Restaurante La Nueva Gaviota, en el Barrio de Pescadores de Santander. Allí nos dimos cita el jueves al anochecer, una treintena de alumnos y profesores. Esta cena ya es tradicional cada año y tiene por objeto cumplir con el triple objetivo de la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando de la UIMP: 1, buena ciencia en la frontera del conocimiento; 2, amistad y colaboraciones nacionales e internacionales; y 3, poesía para que cunda la idea de que la ciencia tam-

bién es cultura y para contribuir a la formación integral como personas de las futuras generaciones de científicos. Era esplendoroso y emocionante ver a los jóvenes doctorandos y algunos profesores terminar sus exposiciones con una poesía (en alemán, inglés, escocés, español); no importaba la lengua porque desde hace años, la escuela se hace en inglés y siempre pedíamos a los ponentes que explicaran el significado de sus poesías en esta lengua universal de la ciencia. En el acto de clausura, un alumno y una alumna recitaron, representándola, la afamada cena del diván del Don Juan Tenorio, del romántico decimonónico José Zorrilla: Dice a doña Inés don Juan: "No es verdad ángel de amor, que en esta apartada orilla, más pura la luna brilla / y se respira mejor..."; y doña Inés responde a la declaración de amor de don Juan con estos sublimes versos: "¿Y qué he de hacer, ¡ay de mí!, / sino caer en vuestros brazos, si el corazón en pedazos / me vais robando de aquí?" para terminar entregándose: "¡Don Juan, Don Juan! Yo lo imploro de tu hidalga compasión: / o arráncame el corazón, / o ámame, porque te adoro".

Alumnos y profesores, puestos en pie, dieron a Juan Carlos Gil Redondo y a María José Queipo García, doctorandos del grupo de María Teresa Miras Portugal, que interpretaron esta afamada escena, un aplauso cerrado y duradero, que para sí hubieran querido María Guerrero o Margarita Xirgú. Emocionante.

Ya estamos Luis Gandía y yo pensando en la temática de la décimo octava Escuela de Farmacología Teófilo Hernando de la UIMP. ¿Alguna idea?

Antonio G. GARCÍA  
 Profesor Emérito  
 Universidad Autónoma de Madrid



***”Ley 29/2006: “Los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por medicamentos”.***

## ARTÍCULO

# Mepolizumab en el tratamiento del asma grave eosinofílica refractaria

Marta ERRO IRIBARREN, Carolina CISNEROS SERRANO  
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa

### Resumen:

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige contra la interleucina-5 (IL-5) con alta afinidad y especificidad. La IL-5 es la citocina principal responsable del crecimiento, la diferenciación, el reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos. De esta forma, mepolizumab consigue reducir la producción y supervivencia de los eosinófilos. Ha sido autorizado como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave en pacientes adultos. Los ensayos clínicos efectuados hasta la fecha han demostrado la eficacia del mepolizumab mediante una reducción significativa de los síntomas diarios y de las exacerbaciones, y un descenso de la dosis de corticoides orales en pacientes con asma grave eosinofílica mal controlada.

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria de las vías aéreas que en individuos susceptibles provoca episodios recurrentes de sibilancias, disnea, sensación de opresión torácica y tos. Estos episodios se asocian a una obstrucción del flujo aéreo casi siempre reversible, espontáneamente o con medicación. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente 235 millones de personas sufren asma (1). Del total de la población asmática, aproximadamente entre el 5% y el 10% tienen asma grave (2). Se denomina asma grave refractaria a la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con dosis altas de corticosteroides inhalados (CSI), más una segunda medicación controladora y/o el uso de corticosteroides sistémicos (CSS) tras haber excluido otros diagnósticos, tratado las comorbilidades, comprobado el cumplimiento terapéutico y excluido exposición a desencadenantes (3). En nuestro medio la prevalencia de pacientes con asma grave refractaria al tratamiento médico es aproximadamente del 4-5% (4) de la población asmática. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de exacerbaciones, ingresos hospitalarios y muerte, y además tienen un deterioro mayor de la calidad de vida.

El asma refractaria grave es una condición heterogénea, y se han descrito varios fenotipos clínicos diferentes en los últimos años. Estos fenotipos se caracterizan por condiciones clínicas y fisiológicas particulares, probablemente asociadas con inmunopatologías distintas. Esto nos puede permitir, entre muchas otras ventajas, definir dianas terapéuticas más eficaces, identificar subgrupos de pacientes que puedan

beneficiarse de tratamientos específicos, y desarrollar marcadores biológicos fenotipo-específicos que permitan identificar mejor a estos pacientes.

Algunos fenotipos pueden definirse con cierta facilidad por sus características clínicas, funcionales o por las causas desencadenantes de los síntomas. El asma eosinofílica representa aproximadamente el 25% de los pacientes con asma grave, y se caracteriza por la presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y esputo a pesar de dosis altas de corticosteroides. Suele ser de inicio tardío y puede asociarse con pólipos nasales, rinosinusitis e infecciones del tracto respiratorio (2, 5).

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que actúa sobre la IL-5 con alta afinidad y especificidad. La IL-5 es la citocina principal responsable del crecimiento, la diferenciación, el reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos. Mepolizumab se une con elevada especificidad y afinidad a la IL-5, reduciendo así la producción y supervivencia de los eosinófilos.

Está indicado como tratamiento adicional en los casos de asma grave eosinofílica mal controlada a pesar de tratamiento con dosis altas de CSI y agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos de acción larga inhalados y un tercer fármaco (5). La última edición de la "Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA4.3)" recomienda su uso en el tratamiento del Asma Grave No Controlada de fenotipo eosinofílico de inicio tardío (niveles 5 y 6 del tratamiento de mantenimiento del asma) (5). La dosis recomendada de mepolizumab es de 100 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas. Está indica-

do como tratamiento a largo plazo. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser considerada por el médico prescriptor al menos una vez al año, mediante la evaluación de la gravedad de la enfermedad del paciente y el nivel de control de las exacerbaciones. No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, ni tampoco en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Los ensayos clínicos efectuados hasta la fecha han demostrado la eficacia del mepolizumab mediante una reducción significativa de los síntomas diarios y de las exacerbaciones, y un incremento en el control global de la enfermedad en pacientes con asma grave eosinofílica mal controlada. A continuación se exponen el diseño y los resultados principales de los ensayos clínicos más relevantes realizados.

El programa de desarrollo clínico en fase III incluyó tres estudios pivotaes aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Dos de ellos evaluaron el efecto de mepolizumab sobre la frecuencia de exacerbaciones: estudios DREAM (MEA112997) (6) y MENSA (MEA115588) (7). El tercero, estudio SIRIUS (MEA115575) (8), analizó el efecto de mepolizumab en la reducción en el uso de corticosteroides orales (CSO).

El estudio DREAM (n=616) evaluó la eficacia, seguridad y farmacodinamia de 3 dosis distintas de mepolizumab (75, 250 y 750 mg), administradas por vía intravenosa cada 4 semanas en pacientes con asma grave eosinofílica a lo largo de un periodo de tratamiento de 52 semanas. Por su parte, en el estudio MENSA (n=576) se evaluó la eficacia de 75 mg de mepolizumab

administrados por vía intravenosa o 100 mg por vía subcutánea cada 4 semanas como terapia añadida en pacientes con asma grave eosinofílica no controlada, a lo largo de un periodo de 32 semanas. Este estudio estaba diseñado para confirmar los resultados del estudio DREAM en cuanto a la dosis óptima y la vía de administración. En ambos estudios se incluyeron pacientes con asma grave refractaria, de 12 años o más y un peso mínimo de 45 kg tratados con dosis de CSI de al menos 880 mcg/día (propionato de fluticasona o equivalente) con/sin CSO de mantenimiento y medicación de control adicional. Debían tener un FEV1 prebroncodilatador <80% del valor predicho, además de una historia de más de 2 exacerbaciones que hubieran requerido corticoides sistémicos en los 12 meses anteriores a la primera visita.

Como variable principal en ambos estudios se evaluó el efecto de mepolizumab sobre la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes. En ambos estudios se mostró una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes frente a placebo, del 48% (estudio DREAM) y 53% (estudio MENSA). Un análisis pre-especificado de este estudio según el número de eosinófilos en sangre, mostró una respuesta aumentada a mepolizumab en pacientes con un recuento basal más elevado ( $\geq 500/\text{mL}$ ). En cuanto a la dosis óptima y vía de administración, en el estudio MENSA pudo observarse una reducción significativa en la tasa de exacerbaciones que requieren hospitalización o visita a urgencias del 61% en el grupo de 100 mg de mepolizumab administrados de forma subcutánea ( $p = 0.02$ ).

Por su parte el estudio SIRIUS ( $n=135$ ) evaluó la eficacia de la dosis de 100 mg de mepolizumab subcutáneo administrado cada 4 semanas en la reducción del uso de CSO de mante-

nimiento, en comparación con placebo, para mantener el control en pacientes con asma eosinofílica grave refractaria durante un periodo de 24 semanas. Los criterios de inclusión fueron los mismos que para el estudio MENSA, salvo que el requisito de exacerbaciones frecuentes fue sustituido por la necesidad de tratamiento de mantenimiento con CSO (de 5 mg a 35 mg de prednisona o equivalente).

La variable principal del estudio fue el porcentaje de reducción en la dosis de CSO durante las semanas 20-24. En los resultados, una proporción mayor de pacientes tratados con mepolizumab experimentó una reducción del 90-100% en el uso de CSO (23%) con respecto a placebo (11%). Mientras que el 36% de los pacientes que recibieron mepolizumab no experimentó una reducción en la dosis de CSO vs. un 56% del grupo placebo.

Posteriormente se desarrolló el estudio COSMOS (MEA115661) (9), un estudio de extensión cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad a largo plazo de mepolizumab. Se trata de un estudio multicéntrico, abierto, cuya variable principal fue determinar la seguridad de mepolizumab a largo plazo en pacientes con asma que participaron en los ensayos MENSA o SIRIUS. Previamente a la inclusión en este estudio, los pacientes habían sido tratados con placebo o mepolizumab (100 mg subcutáneo ó 75 mg intravenoso). Los pacientes que fueron elegidos para participar en el estudio ( $n=651$ ) recibieron 100 mg de mepolizumab subcutáneo en la visita 1 y después cada 28 días. En cuanto al perfil de eventos adversos, éste fue similar independientemente del tratamiento recibido previamente. Los eventos adversos graves más frecuentes fueron empeoramiento del asma, neumonía y fibrilación auricular. En cuanto a las variables secundarias del estudio, destacar que respecto a la función pulmonar, las mejoras al-

canzadas tras el tratamiento con mepolizumab en los estudios MENSA y SIRIUS se mantuvieron en COSMOS, y los pacientes tratados previamente con placebo mostraron un aumento respecto al nivel basal en el FEV1 prebroncodilatador.

Otro de los estudios desarrollados fue el estudio MUSCA (10), un estudio de fase IIIb de 24 semanas de duración, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de mepolizumab en variables de control del asma de pacientes con asma grave eosinofílica. La variable principal del estudio fue evaluar el cambio medio desde la situación basal en la puntuación total del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (11) en la semana 24. Este cuestionario mide de una forma estandarizada la calidad de vida y estado de salud en pacientes con asma y EPOC. El rango de puntuación se encuentra entre 0 y 100, y es peor cuanto mayor sea la puntuación. En este estudio se pudo demostrar que mepolizumab se asoció a mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la puntuación del SGRQ en la semana 24.

Finalmente podemos concluir que mepolizumab es un anticuerpo monoclonal que ha demostrado ser eficaz en la reducción de exacerbaciones y en la dosis diaria de CSO en pacientes que no se encuentran controlados a pesar del tratamiento con dosis elevadas de CSI,  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción larga inhalados y/o CSO. En la actualidad no existe ningún tratamiento curativo para esta enfermedad, por lo que mepolizumab podría considerarse una última línea de tratamiento en aquellos pacientes con asma grave no controlada a pesar de tratamiento recomendado por las guías actuales (2, 5), y cuyo fenotipo eosinofílico haya sido caracterizado adecuadamente.

## REFERENCIAS

- World Health Organization. Asthma. WHO website. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/#>. Accessed September 2015.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.
- Bel E, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung F, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*. 2011; 66: 910-7.
- Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera C, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21: 466-71.
- Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA4.3). Disponible en: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com).
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 651-9.
- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1198-207.
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-97.
- Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multicenter, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther*. 2016; 38: 2058-70.
- Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017; 5: 390-400.
- SGRQ Manual. Available at: [http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ\\_download/SGRQ%20Manual%20June%202009.pdf](http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ_download/SGRQ%20Manual%20June%202009.pdf)

## Hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos

Alberto LÓPEZ CRUZ y Itziar LEAL LETURIA.

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de la Princesa

### Hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos

Existe un creciente interés en la comunidad clínica sobre la importancia de la salud física en el paciente diagnosticado de Trastorno Mental grave, esto incluye el estudio la posible hiperprolactinemia (HPRL) provocada por algunos antipsicóticos (APS) con sus cada vez más conocidas consecuencias sobre la salud global y sobre la calidad de vida del paciente (1).

La prolactina (PRL) se halla sujeta al efecto inhibitorio de la dopamina. Por tanto, la HPRL puede deberse no solo a la hipersecreción tumoral, sino a diversas situaciones fisiológicas y patológicas, así como a múltiples fármacos que alteran la producción, el transporte o la acción de la dopamina. La causa más frecuente de HPRL no tumoral es la acción de fármacos, fundamentalmente a APS (ver tabla 1) y también antihipertensivos bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo), antidepresivos, antieméticos (metoclopramida), etc. (2).

En las mujeres se consideran normales niveles de PRL inferiores a 25 ng/mL e inferiores a 20 ng/mL en el hombre. En cuanto a los niveles de gravedad, se considera HPRL leve por debajo de 50 ng/mL, HPRL moderada con valores entre 51 y 75 ng/mL y grave por encima de 100 ng/mL. La HPRL como fenómeno global es más frecuente en mujeres que en varones (3).

Las consecuencias clínicas de la HPRL pueden manifestarse a corto, medio y a largo plazo. Los efectos más inmediatos afectan a la función gonadal y sexual y sobre la mama, tanto en mujeres como en varones. Las consecuencias a largo plazo vienen en buena medida condicionadas por el mantenimiento de estos efectos en el tiempo, pero también probablemente como consecuencia de otros efectos pleiotrópicos directos de la PRL en diferentes órganos y tejidos. Es muy importante para los clínicos tener en cuenta que, aun cursando de forma asintomática en el corto plazo, la HPRL mantenida en pacientes tratados con APS suele ser clínicamente relevante por las posibles complicaciones a largo plazo (4). El efecto silente sobre el que hay mayores evidencias es el riesgo de

fractura de cadera asociado a osteoporosis por HPRL (5).

Los APS además de ser utilizados por su función antipsicótica también se prescriben como estabilizadores del ánimo y como fármacos con función antidepresiva o ansiolítica. Dado la extendida prescripción de estos fármacos y las posibles consecuencias de su uso descritas, especialistas en Psiquiatría, Endocrinología, Medicina Interna y Oncología se reunieron para elaborar un Consenso sobre los riesgos y detección de la HPRL iatrogénica por antipsicóticos (1).

### Relevancia clínica de la hiperprolactinemia por antipsicóticos

Casi la mitad de los pacientes en tratamiento con antipsicóticos desarrollan HPRL en algún punto de su vida. En la mayoría de los casos la HPRL pasa desapercibida, sin embargo, sus efectos aparecen tanto a corto plazo (amenorrea, galactorrea, ginecomastia, disminución de la libido, disfunción sexual o acné), como a medio y a largo plazo (osteopenia/osteoporosis por disminución de masa ósea, retraso puberal y hábito eunucoide por hipogonadismo, menopausia precoz, aumento de la incidencia de algunos tipos de cánceres como el de mama o endometrio, así como el aumento del riesgo cardiovascular, dislipemia, infertilidad, hieandrogonismo, alteración de la inmunidad y disfunción cognitiva) (6). Además de estas consecuencias a corto, medio y largo plazo de la HPRL también se ha de considerar el posible efecto en la adherencia terapéutica pudiendo causar abandono del tratamiento.

### Antipsicóticos responsables

Son los APS con un mayor índice de ocupación de los receptores D<sub>2</sub> los que producen mayores niveles de PRL en sangre. Los APS de primera generación como el haloperidol o flufenazina son los de mayor trascendencia clínica. Entre los atípicos en orden decreciente de HPRL encontramos la paliperidona, risperidona (dosis-dependiente), y amisulpiride, siendo la clozapina, quetiapina y aripiprazol los que lo presentan con menor incidencia.

En un reciente metaanálisis sobre eficacia y tolerabilidad de 15 APS, se

Tabla 1. Prevalencia de HPRL con los distintos APS (7).

<i>Antipsicóticos de primera generación</i>	
Clorpromazina, haloperidol, perfenazina	33-87%
<i>Antipsicóticos de segunda generación</i>	
Amisulpirida	~ 100%
Aripiprazol	3,1-5%
Clozapina	<5%
Olanzapina	6-40%
Quetiapina	0-29%
Risperidona	72-100%

sitúa a paliperidona y risperidona como los APS más relacionados con HPRL. Aripiprazol y quetiapina son los de mejor perfil de HPRL (8). Es importante tener en cuenta que en pacientes que no han tomado previamente psicofármacos y que son diagnosticados de primer episodio psicótico hasta en un 70% se llegan a observar incrementos de niveles PRL en el momento del diagnóstico (9), esto ocurre de forma más frecuente en las mujeres (10) y no está asociado, en principio, ni con la edad ni con la gravedad de los síntomas clínicos.

Cada vez son más los estudios que indican la utilización del aripiprazol a dosis bajas. En un reciente metaanálisis aconsejan una pauta de 5-10 mg/día de aripiprazol para disminuir los niveles altos de prolactina (11). El aripiprazol es un agonista parcial de los receptores de dopamina D<sub>2</sub> que hace disminuir los niveles de PRL de etiología medicamentosa. En algunos estudios se ha llegado a comprobar la suspensión de galactorrea y recuperación de ciclo menstrual con este tratamiento (12).

### Recomendaciones clínicas

Son varias las sociedades y guías clínicas que promulgan el dar a la HPRL la importancia que presenta a nivel clínico y en concreto el Consenso Español de Barcelona ha publicado diez pautas para manejarlo (1):

1. Hacer una anamnesis inicial detallada, incluyendo la presencia de factores de riesgo.

2. Se recomienda informar a los pacientes de los efectos asociados a la HPRL cuando se detecta y decidir conjuntamente con ellos la mejor estrategia para mantener la eficacia y preservar la seguridad y la adherencia.
3. Se recomienda la determinación sistemática de niveles de PRL, a los 3 meses del inicio del tratamiento. En los casos en que se detecte HPRL se recomienda seguimiento periódico de niveles séricos. Niveles de HPRL leves (25-50 ng/ml) deben ser monitorizados periódicamente (cada 6 meses) y en caso de amenorrea >3 meses hay que valorar el cambio de APS por el riesgo de osteoporosis. En caso de niveles PRL >150 ng/ml, se recomienda descartar prolactinoma y realizar pruebas de imagen adecuadas (RNM) o derivar a Endocrinología.
4. Si se prescribe aumento de dosis o cambio del APS es conveniente reevaluar la PRL a los 3 meses de establecido el tratamiento, especialmente en los pacientes tratados con un APS asociado a HPRL.
5. Si hay HPRL, es recomendable evaluar conjuntamente el estado hormonal gonadal, con determinaciones de FSH, LH y testosterona junto a la PRL, basalmente y cada 6 meses para descartar hipogonadismo.
6. Se recomienda explorar de forma rutinaria los efectos adversos más frecuentemente asociados a HPRL. Los pacientes con vida sexual activa y los que planean un embarazo deben ser especialmente seleccionados para evitar la HPRL.
7. Las posibles alteraciones sobre la mama y el ciclo menstrual en la mujer deben ser explorados tanto al inicio del tratamiento como durante el seguimiento, al menos trimestralmente.
8. En pacientes en los que se detecte HPRL y que hayan tenido una exposición prolongada al tratamiento de APS (>5 años) se debe realizar examen de densidad ósea.
9. Se debe considerar como situación de alto riesgo de fractura si hay historia de fractura por fragilidad u osteoporosis densitométrica (T-score < -2,5) en varones >50 años y en mujeres posmenopáusicas. En relación con el riesgo incrementado de osteoporosis, es también conveniente medir los niveles de vitamina D a nivel basal y cada 6 meses si hay HPRL.
10. Las opciones de tratamiento de la HPRL podrán ser consideradas en función del tipo de efecto secundario detectado, su impacto en el paciente, la ponderación cuidadosa de los beneficios y desventajas de continuar con la medicación actual o iniciar una nueva estrategia terapéutica.

Como conclusión, tras los últimos trabajos publicados, se cree necesario dar la importancia que merece al estudio de los niveles de PRL en los pacientes diagnosticados de trastorno mental grave que sean tratados con APS. Se ha incidir en el conocimiento por parte de los clínicos de las posibles consecuencias de la HPRL iatrogénica crónica por APS en el paciente y se ha de insistir en la monitorización de niveles de PRL así como en su abordaje clínico y terapéutico.

REFERENCIAS

1. Montejo AL, Arango C, Bernardo M, et al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2016; 9 (3):158-73.
2. Halperin I, Cámara R, García M., Ollero D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hyperprolactinemia. Endocrinol Nutr. 2013; 60 (6): 308-19.
3. Colao A, Samo AD, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma CD, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. Eur J Endocrinol. 2003; 148: 325-31.
4. Bushe CJ, Bradley A, Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: Are there implications for clinical biochemistry? Ann Clin Biochem. 2010; 47: 292-300.
5. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. Br J Psychiatry. 2007; 190: 129-34.
6. Mittal S, Prasad S, Ghosh A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: case studies and review. Postgrad Med J 2018; 94: 226-9.
7. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. Mayo Clin Proc. 2005; 80 (8): 1050-7.
8. Leucht S, Cipriani A, Spineli L. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013; 382: 951-62.
9. Shrivastava A, Johnston M, and Bureau Y, Shah N. Baseline serum prolactin in drug-naive, first-episode schizophrenia and outcome at 5 years: Is it a predictive factor? Innov Clin Neurosci. 2012; 9: 17-21.
10. Riecher-Rössler AL, Rybakowski JK, Pflueger MO, Beyrau R, Kahn RS, Malik P, et al, EUFEST Study Group. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naive patients with first-episode psychosis. Psychol Med. 2013; 43: 2571-82.
11. Grigg J, Worsley R, et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of worldwide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2017; 17 (1): 38-55.
12. Meng M, Zhang S, et al. Using aripiprazole to reduce antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of currently available randomized controlled trials. Shangai Arch Psychiatry. 2015; 27 (1): 4-17.



*”Se debe prescribir IECA en vez de ARA II o aliskireno porque éstos no han demostrado superioridad con respecto a los IECAs”.*

*”Se debe prescribir atorvastatina o simvastatina como hipolipemiantes de primera elección”.*

# COMISIÓN DE INFECCIONES, PROFILAXIS Y POLÍTICA ANTIBIÓTICA

## ***El informe JIACRA-España analiza la relación entre grado de consumo de antibióticos y desarrollo de resistencia***

Nota de la AEMPS publicada con fecha 5 de junio de 2018

Referencia: AEMPS 9/2018

**El primer Informe JIACRA-España apunta a la relación positiva entre la cantidad de antibióticos usados en personas y animales y el desarrollo de resistencia en las bacterias de ambos y, en menor grado, a la relación positiva entre el uso de antibióticos en animales y la tasa de resistencia en bacterias de origen humano.**

**Un total de 18 expertos de 9 instituciones han participado en la elaboración de este estudio, que se ha desarrollado en el marco del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) con el objetivo de obtener nuevos datos que contribuyan a mejorar las medidas frente al problema de la resistencia bacteriana.**

Las cifras de consumo de antibióticos y los porcentajes de resistencia a estos medicamentos recogidos entre 2012 y 2016 en España permiten apuntar a la relación positiva entre la cantidad de antibióticos usados en personas y animales y el desarrollo de resistencia en las bacterias de ambos. Ésta es una de las conclusiones principales del primer Informe JIACRA España (JIACRA-ES), elaborado en el marco del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

La coordinadora del PRAN en el Departamento de Medicamentos Veterinarios de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Cristina Muñoz Madero, ha presentado este informe hoy en la jornada científica "Consumo de antibióticos y transmisión de resistencia entre humanos y animales: ¿un riesgo real?", organizada por la Fundación Ramón Areces en colaboración con la AEMPS.

La jornada, que ha sido inaugurada por la directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga, ha contado con la participación de Dominique Monnet, director del programa sobre resistencia a los antimicrobianos del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC); Pilar Ramón-Pardo, asesora regional en resistencia a los antimicrobianos de la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS); Jordi Torren, coordinador del proyecto ESVAC de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA); y Ernesto Liébana, jefe de la Unidad BIO-CONTAM de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA).

### **Mortalidad por infecciones resistentes**

El problema de la resistencia a los antibióticos y la necesidad de abordarlo desde un punto de vista multidisciplinar con el denominado enfoque One Health ha sido el eje de todas las ponencias de este encuentro. En su intervención, la directora de la AEMPS confirmó que, de acuerdo con las cifras consolidadas oficiales del Registro de Actividad de Atención Especializada (CMBD) (1), en 2015 se contabilizaron en España un total de 3.058 muertes por infecciones provocadas por bacterias multiresistentes. En 2016 esta cifra se redujo a 2.956, aunque tal y como señaló Belén Crespo, resulta prematuro valorar esta reducción como una tendencia a la baja.

Para revertir esta situación a través de un mejor conocimiento del problema, el Informe JIACRA-ES se ha elaborado de acuerdo con la metodología utilizada en los informes JIACRA europeos (Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis) publicados en 2015 (2) y 2017 (3) por ECDC, EFSA y EMA. Se trata del primer análisis integrado centrado en el estudio de datos españoles, incluyendo cifras de consumo de antibióticos y resistencia en salud humana y sanidad animal, así como la relación entre ambos.

### **Principales conclusiones del informe**

Aunque el período de recogida de los datos analizados limita la posibilidad de establecer con claridad la correlación entre consumo de antibióticos y desarrollo de resistencia, las tendencias observadas sí permiten establecer un punto de partida para continuar

evaluando la influencia del consumo en el aumento de los porcentajes de resistencia en bacterias de personas y animales. Esta observación coincide con las tendencias registradas en los informes JIACRA europeos.

En salud humana se ha encontrado relación entre el consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación en el ámbito hospitalario y la prevalencia de resistencias a cefotaxima en cepas de *Klebsiella pneumoniae* invasivas. Los resultados de los análisis muestran, además, una relación significativa entre el uso de carbapenémicos y los porcentajes de resistencias a imipenem en las cepas invasivas de *K. pneumoniae*.

Por otra parte, los aumentos de la resistencia a cefotaxima e imipenem detectados en aislamientos invasivos de *K. pneumoniae* entre 2012 y 2016 presentan una relación con el aumento del consumo de antibióticos carbapenémicos y de colistina, respectivamente; antibióticos alternativos en el tratamiento de infecciones por *K. pneumoniae* resistente a los antibióticos arriba mencionados.

Finalmente y aunque se trata de una tendencia mucho menos clara que las anteriores, también se ha registrado relación entre el porcentaje de resistencia a macrólidos de cepas de *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli* de origen animal y el porcentaje de resistencia de las cepas de origen humano.

### **Cifras de consumo y resistencia**

El informe JIACRA-ES recoge las últimas tendencias registradas de consumo de antibióticos en el ámbito nacional, incluyendo Atención Primaria (receta oficial), la estimación del consumo hospitalario y la suma total

de ventas de antibióticos de uso veterinario. De acuerdo con los datos de 2016, los antibióticos más utilizados en Atención Primaria pertenecen a las familias de los betalactámicos (64,09%), los macrólidos (10,47%) y las quinolonas (10,54%), mientras que los más usados en medicina veterinaria son las tetraciclinas (45,35%), seguidas de los betalactámicos (35,67%) y las polimixinas (8,5%).

El consumo total de antibióticos en salud humana (136,38 mg/kg de biomasa en 2016, excluyendo receta privada) ha permanecido relativamente constante durante los últimos tres años, aunque sigue situándose entre los más elevados de Europa y registra una subida del 9,5% en el ámbito hospitalario desde el año 2012. En el área veterinaria, el consumo de antibióticos

en España ha registrado una reducción estimada en un 14% desde 2014 (de 418,8 mg/PCU (4) a 362,4 en 2016 ó 362,4 mg/kg de biomasa), una disminución muy relevante que constituye un cambio de tendencia muy significativo.

Las bacterias de origen humano estudiadas han sido agentes patógenos implicados en infecciones, en concreto 34.695 cepas invasivas de *Escherichia coli* y 8.073 de *K. pneumoniae*. Las cepas de origen animal se han obtenido en explotaciones ganaderas o mataderos, de animales sanos, y cepas no invasivas o comensales. Para el análisis de sus niveles de resistencias se han estudiado 15.319 aislados de *Salmonella spp.* (animales y alimentos); 1.485 aislados de *Campylobacter spp.* (alimentos); 1.560 cepas de *Campylo-*

*bacter spp.* (animales) y 2.042 cepas de *E. coli* (animales).

Un total de 18 expertos de 9 instituciones y organismos han desarrollado este análisis bajo la coordinación del PRAN: han participado el Centro Nacional de Microbiología (CNM); el Instituto de Recerca i tecnologia agroalimentàries del Centre de Recerca en Sanitat Animal (CRESA); la Agencia Española de Consumo, Seguridad alimentaria y Nutrición (AECOSAN); el Laboratorio Central de Veterinaria - Algete (MAPAMA), el Laboratori de Referència de Catalunya; la Dirección General de Sanidad de la Producción Agraria (MAPAMA) y el Centro de Vigilancia Sanitaria Veterinaria (VISAVET- UCM). El informe completo puede consultarse en la página web del PRAN: [www.resistenciaantibioticos.es](http://www.resistenciaantibioticos.es).

REFERENCIAS

1. Registro de Actividad de Atención Especializada. RAE-CMBD <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>
2. ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2015/01/WC500181485.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/01/WC500181485.pdf)
3. ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals: [http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500232336](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500232336)
4. Population Correction Unit, unidad de masa susceptible de ser tratada.

ENSAYO CLÍNICO

**Estudio FOURIER: evolocumab y eventos clínicos en pacientes con enfermedad cardiovascular**

El colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) es un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) conocido y modificable. Evolocumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la convertasa de proteínas subtilisina/kexina 9 (PCSK9). Esta es una proteasa hepática que regula la internalización del receptor de LDL de la superficie de los hepatocitos para su proteólisis. Varios estudios clínicos demostraron que una ganancia de función de los alelos de PCSK9 estaba asociada a hipercolesterolemia familiar y a un aumento de eventos cardiovasculares (ECV). Asimismo, alelos con PCSK9 silenciada evidenciaron una menor tasa de ECV (1).

Estudios previos reseñaron que evolocumab disminuye el colesterol LDL en un 60%. De tal manera que el objetivo del estudio FOURIER (2) es ver los eventos clínicos y seguridad del evolocumab como prevención secundaria, es decir, en pacientes con enfermedad aterosclerótica ya establecida, y con tratamiento hipolipemiente.

El estudio FOURIER fue aleatorizado, doble ciego, con grupo control, reallizado en 1242 centros de 49 países.

Fueron seleccionados 27.564 pacientes entre 40 y 85 años con evidencia clínica de ECV: historia de infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular (ACV) no hemorrágico o enfermedad arterial periférica sintomática. Además, el colesterol LDL en ayunas tenía que ser mayor o igual a 70 mg/dl estando el paciente en tratamiento con estatinas con o sin ezetimiba.

Los pacientes se asignaron aleatoriamente en dos grupos con una ratio 1:1. Uno de los grupos recibió inyecciones subcutáneas de evolocumab (140 mg cada dos semanas o 420 mg cada mes, según la preferencia del paciente) y el otro placebo. La aleatorización se realizó mediante un sistema computarizado estratificando según el nivel de colesterol LDL (menor o mayor de 85 mg/dl) y el país.

Se analizaron dos variables. La primera variable, eventos primarios, la constituyen los ECV mayores: muerte CV, IM, ACV, hospitalización por angina inestable y revascularización coronaria. Los eventos clínicos secundarios son: muerte CV, IM, ACV. Esta forma de englobar los criterios se denomi-

na variable de resultado combinada (VRC). El uso de este tipo de variables está en aumento ya que permite, entre otras cosas, disminuir el tamaño de la muestra para demostrar efectos. Ahora bien, a la hora de analizar los resultados, para evitar que la interpretación sea errónea hay que detenerse en la importancia individual de cada uno de los componentes, la frecuencia similar de los eventos y la homogeneidad del efecto (3).

El análisis estadístico de los criterios principales de eficacia se realizó comparando el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta uno de los eventos nombrados anteriormente. Se compararon ambos grupos mediante Hazard Ratios (HR) e intervalos de confianza (IC) de 95%.

Fueron seguidos los dos grupos desde febrero de 2013 hasta junio de 2015. Ambos grupos eran homogéneos sin diferencias significativas entre ellos en las características basales. La edad media era de 63 años, el 75,4% eran varones, el 85,2% de raza blanca, un 62,9% europeos y más de un 92% estaban en tratamiento con otros

fármacos CV (antiagregantes, beta-bloqueantes, IECA o ARA2). Un 6% de los pacientes por año no completaron el estudio, siendo estos valores similares en ambos grupos.

En un primer momento el ensayo estaba programado para tener una duración de 4 años. Fue detenido antes de tiempo (media de seguimiento de 26 meses) sin hacer referencia a por qué no duró lo que estaba previsto. Podría ser debido a que se alcanzaron diferencias significativas en un análisis intermedio.

El colesterol LDL medio al inicio era de 92 mg/dl y fue reducido en un 59% (IC 95%, 58-60%; P<0,001), comparado con el grupo placebo, un valor absoluto de 56 mg/dl, a las 48 semanas de comenzar el ensayo. Por lo que el grupo placebo mantuvo valores de unos 90 mg/dl durante todo el ensayo, mientras que el grupo con evolocumab alcanzó valores de 30 mg/dl. Además, la reducción se mantuvo a lo largo del tiempo de duración del estudio y ya se evidencia al mes de iniciar el tratamiento (ver Tabla 1).

**Tabla 1. Reducción colesterol LDL (P<0,001). Inicial: 92 mg/dl**

Semanas de tratamiento	4	12	24	48	72	96	120	144	168
Diferencia absoluta (mg/dl)	54	58	57	56	55	54	52	53	50

Se redujeron significativamente los eventos clínicos primarios (9,8% vs. 11,3%; HR, 0,85; IC 95%, 0,79-0,92; P<0,001) así como los secundarios (5,9% vs. 7,4%; HR, 0,80; IC 95%, 0,73-0,88; P<0,001). Analizando cada uno de los eventos por separado para evitar sesgos por la VRC, no se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad CV, hospitalización por angina inestable, muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca, ni muerte por cualquier otra causa. Asimismo, cabe destacar la disminución de riesgo de IAM en un

27% y de ACV en un 21% (ver Tabla 2). Además, se evidencia que la incidencia acumulativa de las dos variables de resultados se va separando en las dos ramas del estudio a lo largo del tiempo.

La disminución de eventos fue consistente en los distintos estratos: edad, sexo, tipo de enfermedad ateroscle-

rótica, intensidad inicial del tratamiento con estatinas y niveles iniciales de LDL.

Consultando la información que se amplía en el apéndice suplementario al estudio (2) se evidencia que, del total de pacientes, un 89,9% recibieron la inyección cada dos semanas, frente a un

10,1% que las recibieron mensualmente. Siendo los primeros los que muestran la diferencia estadísticamente significativa y no los otros (seguramente debido al menor tamaño muestral de los segundos). De tal manera que recibiendo una inyección cada dos semanas de evolocumab, se obtiene una disminución de los eventos clínicos primarios con un HR de 0,85 (IC95% = 0,79-0,92) y en los secundarios un HR de 0,80 (IC95% = 0,72-0,88). Mientras que con la inyección mensual se evidencia en los primarios un HR de 0,82 (IC95% = 0,64-1,04) y en los secundarios un HR

de 0,80 (IC95% = 0,59-1,09).

Un reciente metaanálisis sugiere tras comparar varios estudios en fase II (GAUSS, MENDEL, LAPLACE-TIMI57) que la frecuencia óptima de evolocumab es de dos veces al mes, aunque la mensual resulte también aceptable (1).

**Tabla 3. Cálculo del número necesario a tratar (NNT) a los 48 meses de tratamiento**

	Placebo N=13780	Tratamiento N=13784	NNT
Eventos clínicos primarios (%)	1563 (11,3%)	1344 (9,8%)	63
Eventos clínicos secundarios (%)	1013 (7,4%)	816 (5,9%)	70

Analizando el beneficio absoluto del fármaco se obtiene que sería necesario tratar a un total de 63 pacientes a lo largo de dos años para evitar un evento clínico primario, y a 70 para evitar uno secundario (ver Tabla 3).

En nuestro sistema público de salud no podemos dejar de lado el coste del tratamiento, siendo de 6.408 euros anuales por paciente (precio referido a dos inyecciones mensuales de 140 mg de evolocumab). Esto es una clara limitación para su uso generalizado en la población cuando se compara con los aproximadamente 1000 euros anuales que cuesta un tratamiento de estatinas a dosis máximas con ezetimiba.

Con respecto a los eventos adversos solo hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las reacciones en el lugar de inyección (2,1% vs. 1,6%), aunque esto provocó el abandono únicamente de un 0,1%. Por otro lado, se observa una aparición de diabetes de novo mayor en el grupo en tratamiento con evolocumab (8,1% vs. 7,7%), sin embargo, la diferencia no es significativa.

Finalmente, un tema que me parece olvidado en este estudio es la aplicación del tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En estos pacientes la ECV provoca aproximadamente dos de cada tres muertes. La dislipemia llega a evidenciarse hasta en un 70% de los pacientes con DM2, siendo esta aún más aterogénica debido al ambiente hiperglucémico (4). La bibliografía muestra que no se evidencia un aumento del riesgo de DM2 con alirocumab, ni con evolocumab como señala el estudio FOURIER. Si bien es cierto que se registra una menor disminución de colesterol LDL en los pacientes diabéticos (4). Todo esto sugiere que aún queda una importante

**Tabla 2. Eventos clínicos en el estudio FOURIER.**

	Evolocumab N=13784	Placebo N=13780	Hazard Ratio (IC 95%)
Eventos primarios	1344	1563	0,85 (0,79-0,92)
Eventos secundarios	816	1013	0,80 (0,73-0,88)
Muerte CV	251	240	1,05 (0,88-1,25)
Muerte por otra causa	444	426	1,04 (0,91-1,19)
IAM	468	639	0,73 (0,65-0,82)
Hospitalización por angina inestable	236	239	0,99 (0,82-1,18)
ACV	207	262	0,79 (0,66-0,95)
Revascularización coronaria	759	965	0,78 (0,71-0,86)
Muerte u hospitalización por empeoramiento de insuficiencia cardíaca	402	408	0,98 (0,86-1,13)
Accidente isquémico transitorio	229	295	0,77 (0,65-0,92)

línea de investigación abierta en esta dirección.

En definitiva, cuando se añade evolocumab a la terapia con estatinas se obtiene una reducción significativa de los valores de colesterol LDL, así como

de eventos CV. La mayor limitación del estudio es la corta duración del seguimiento de los pacientes en comparación con otros estudios (5 años de media vs. 2,2, a pesar de que estaba planeado para 4 años). Además, hay que continuar investigando en cuanto

al tratamiento en pacientes diabéticos, la posología óptima del evolocumab y si es coherente su uso generalizado en la población debido a su elevado coste.

**REFERENCIAS**

<p>1. Chaudhary R, Grag J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy. <i>World J Cardiol.</i> 2017; 9 (2): 76-91.</p> <p>2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. <i>N Engl J Med.</i> 2017; 376 (18): 1713-22.</p>	<p>3. Ferreira-González I, Alonso-Coello P, Solà I, et al. Variables de resultados combinadas en los ensayos clínicos. <i>Rev Esp Cardiol.</i> 2008; 61 (3): 283-90.</p> <p>4. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes – mechanisms, management, and clinical considerations. <i>Circulation.</i> 2016; 133(24): 2459–2502.</p>
---	---

**FARMACOVIGILANCIA**

**▼ Xofigo (dicloruro de radio223):  
nuevas recomendaciones sobre restricciones de uso**

*Recomendaciones del Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC)*

*Nota de la AEMPS publicada con fecha 16 de julio de 2018*

*Referencia: MUH (FV), 9/2018*

**Una vez finalizada la evaluación europea sobre Xofigo el PRAC recomienda una serie de medidas, siendo las más relevantes:**

- ▶ **Restringir la indicación autorizada de Xofigo al tratamiento, en monoterapia o en combinación con análogos de LHRH, de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas, en progresión después de recibir al menos dos líneas de tratamiento sistémico para este tipo de neoplasia, o para los que no exista otra alternativa terapéutica.**
- ▶ **Contraindicar su uso concomitantemente con abiraterona y prednisona/prednisolona.**
- ▶ **Recomendar que no se utilice Xofigo en pacientes asintomáticos, que presenten un número reducido de metástasis óseas (o de baja actividad osteoblástica) o sometidos a tratamiento con otras terapias sistémicas contra el cáncer distintas de los análogos de la LHRH.**

Xofigo (dicloruro de Radio 223) es un radiofármaco autorizado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.

En marzo de 2018, la AEMPS informó sobre las medidas provisionales adoptadas, en las que se contraindicaba el uso combinado de Xofigo con abiraterona. Estas medidas se adoptaron mientras se evaluaba toda la información disponible, tras observarse un aumento de riesgo de fracturas y de mortalidad en los resultados provisionales de un ensayo clínico (estudio ERA-223 (1)), que evaluaba la eficacia de esta asociación en comparación con el uso de abiraterona y placebo (ver nota informativa de la AEMPS MUH (FV), 7/2018).

Una vez finalizada la evaluación, el Comité europeo para la Evaluación de riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha concluido lo siguiente:

- Los resultados preliminares del estudio ERA-223 muestran que los pacientes tratados con Xofigo en combinación con abiraterona y prednisona/prednisolona presentan un incremento de riesgo de fracturas (28,6% vs 11,4%) así como una reducción en la supervivencia media (30,7 meses vs 33,3 meses), en comparación con los que recibieron placebo con abiraterona y prednisona/prednisolona.
- El incremento de riesgo de fracturas se ha observado especialmente en pacientes con antecedentes de osteoporosis y en aquellos con menos de 6 metástasis óseas. Adicionalmente no se ha podido demostrar un beneficio significativo del tratamiento con Xofigo en los subgrupos de pacientes que presentaban menos de 6 metástasis óseas o fosfatasa alcalina total inicial inferior a 220 U/L.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia clínica de Xofigo

en asociación con otras terapias antineoplásicas diferentes a análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

- No se ha establecido un beneficio clínico del tratamiento con Xofigo en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas asintomáticas.

**En base a estas conclusiones, el PRAC ha establecido las siguientes recomendaciones:**

- **Restringir la indicación autorizada de Xofigo al tratamiento, en monoterapia o en combinación con análogos de LHRH, de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas, en progresión después de recibir al menos dos líneas de tratamiento sistémico para este tipo de neoplasia, o para los que no exista otra alternativa terapéutica.**

- **Por tanto, no debe usarse con-comitantemente con abiraterona (Zytiga) y prednisona/prednisolona. Adicionalmente no se debe:**
  - o **Iniciar tratamiento con este radiofármaco hasta transcurridos 5 días desde la última dosis de abiraterona y prednisona / prednisolona,**
  - o **La terapia antineoplásica sistémica no deberá iniciarse hasta pasados al menos 30 días después de la última administración de Xofigo.**
- **No se recomienda el uso de este radiofármaco en:**
  - o **Pacientes asintomáticos. En pacientes con sintomatología leve, el posible beneficio del tratamiento debe evaluarse cuidadosamente frente a sus riesgos potenciales.**
  - o **Pacientes con un número reducido de metástasis óseas o de baja actividad osteoblástica.**
  - o **Pacientes sometidos a tratamiento con otras terapias sistémicas contra el cáncer distintas de los análogos de la LHRH.**
- **El riesgo de sufrir fracturas deberá evaluarse antes, durante y hasta al menos 24 meses después del tratamiento con Xofigo. El uso de bisfosfonatos o denosumab reduce la incidencia de fracturas en estos pacientes, por lo tanto, deberá valorarse su uso antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Xofigo.**

Las recomendaciones del PRAC deberán ser confirmadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. La AEMPS informará en caso de que la decisión final fuera diferente de las recomendaciones arriba indicadas.

1. Ensayo clínico en fase III randomizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado para evaluar la eficacia clínica y seguridad de Xofigo en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, asintomáticos o con síntomas leves, que presentaban metástasis óseas y que no habían sido tratados previamente con quimioterapia.

## **Valproato (▼ Depakine / ▼ Depakine Crono): programa de prevención de embarazos**

*Nota de la AEMPS publicada con fecha 24 de julio de 2018*

*Referencia: MUH (FV), 10/2018*

### **La Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios informa sobre el Programa de Prevención de Embarazos para valproato (Depakine/Depakine Crono) que deben seguir las mujeres en tratamiento.**

Como continuación de la nota informativa sobre nuevas medidas para evitar la exposición a valproato durante el embarazo (ver nota informativa MUH (FV) 3/2018), la AEMPS comunica la disponibilidad de materiales informativos sobre el programa de prevención de embarazos que debe cumplirse.

El objetivo de estos materiales es conseguir que los profesionales sanitarios y las pacientes conozcan los riesgos de malformaciones congénitas/trastornos del neurodesarrollo en la descendencia si se toma durante el embarazo, las condiciones del tratamiento y las medidas que deben adoptarse según la situación particular de cada mujer que recibe el tratamiento.

La información de estos materiales es complementaria a la aportada en la ficha técnica y prospecto y consiste en:

- **Guía para profesionales sanitarios:** incluye información detallada sobre el Programa de Prevención de Embarazos para valproato, las medidas que deben adoptarse en niñas y en mujeres con capacidad

de gestación y las responsabilidades de los distintos profesionales sanitarios que pueden atender a estas mujeres.

- **Formulario de conocimiento de riesgos:** documento que debe cumplimentar y firmar el médico que establece el tratamiento y la paciente, al inicio del tratamiento y en revisiones posteriores al menos anuales, elaborado para confirmar que se transmite a la paciente la información sobre los riesgos en el embarazo y que esta los ha entendido.
- **Guía de la paciente:** información específica para la paciente sobre los riesgos durante el embarazo y las medidas que debe adoptar mientras esté en tratamiento con valproato, según su situación particular.
- **Tarjeta de la paciente:** tarjeta recordatoria de los riesgos y de las medidas a adoptar. En los próximos meses se incluirá en los envases de Depakine/Depakine Crono.

Estos materiales están siendo distribuidos entre los profesionales sanitarios por el laboratorio titular de Depakine/Depakine Crono (Sanofi), al que pueden solicitarse ejemplares adicionales.

También están disponibles en la web de la AEMPS en formato descargable e imprimible, tanto en la sección CIMA como en la de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano/información sobre prevención de riesgos.

Es necesario utilizar estos materiales para informar a todas las pacientes en tratamiento con valproato y seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas descritas en las fichas técnicas de estos medicamentos.

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

## ***Esmya (acetato de ulipristal): restricciones de uso y nuevas medidas adoptadas para minimizar el riesgo de daño hepático***

Esmya (acetato de ulipristal) está indicado para el tratamiento preoperatorio y para el tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil.

A finales de 2017, el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) inició una reevaluación del balance beneficio-riesgo de Esmya tras haberse notificado varios casos de daño hepático grave, algunos de los cuales precisaron de trasplante.

En ese momento, como medida cautelar provisional y en espera de que finalizase el procedimiento, se recomendó no iniciar, nuevos tratamientos con Esmya, ni nuevos ciclos en pacientes bajo tratamiento intermitente una vez completasen el ciclo en curso. Asimismo se establecieron recomendaciones dirigidas a evaluar periódicamente la función hepática de las mujeres a las que se les estaba administrando el medicamento (para más detalle véase la Nota Informativa MUH (FV), 2/2018).

Finalizada la revisión de toda la información disponible, se ha concluido que Esmya puede haber contribuido a la aparición de algunos de los casos de lesión hepática grave notificados, por

lo que se han establecido las siguientes medidas:

### **1. Nueva contraindicación:**

- ◆ **La administración de Esmya está contraindicada en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes.**

### **2. Restricción de la indicación:**

- ◆ **En el tratamiento intermitente de los síntomas moderados a severos de los miomas uterinos, Esmya sólo está indicado en pacientes que no sean elegibles para cirugía.**
- ◆ **En el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados a severos de los miomas uterinos, Esmya puede utilizarse exclusivamente durante un ciclo de tratamiento, que como máximo será de 3 meses.**

### **3. Monitorización de la función hepática:**

- ◆ **Deberán realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar cada periodo de tratamiento, mensualmente durante los dos primeros periodos, y a las 2-4 semanas tras la interrupción del tratamiento.**

- ◆ **No deberá iniciarse tratamiento con Esmya si los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o de aspartato aminotransferasa (AST) son superiores a 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN).**

- ◆ **Se interrumpirá el tratamiento en aquellas pacientes que presenten niveles de ALT o AST superiores a 3 veces el LSN.**

### **4. Información a las pacientes:**

- ◆ **Se deberá informar a las pacientes acerca de los principales signos y síntomas sugestivos de daño hepático indicándoles que acudan a consulta si estos aparecen. Ante la sospecha de lesión hepática se deberá suspender el tratamiento e iniciar inmediatamente la evaluación de la paciente.**

El 26 de julio se adoptó la Decisión de la CE correspondiente, mediante la cual se actualizan la ficha técnica y prospecto de Esmya con esta nueva información y que estarán disponibles en la página web de la AEMPS/sección CIMA.

## ***Ultra-Levura (Saccharomyces boulardii): nueva contraindicación de uso en pacientes en estado crítico o inmunodeprimidos***

*Saccharomyces boulardii* es un sustitutivo de la flora intestinal disponible en forma liofilizada, obtenido de un cultivo de una cepa de levadura. *S. boulardii* está indicado para el tratamiento sintomático adyuvante de la diarrea aguda inespecífica, adicionalmente a la rehidratación y/o medidas dietéticas, y de los procesos diarreicos producidos por la administración de antibióticos. En algunos países también se encuentra autorizado para el tratamiento de la recurrencia de la diarrea por *Clostridium difficile*, como adyuvante a vancomicina y metronidazol.

La existencia del riesgo de fungemia en pacientes portadores de un catéter venoso central ya es conocida. Recientemente se han notificado casos con frecuencia rara, de cuadros de este tipo en pacientes hospitalizados

en estado crítico o inmunodeprimidos (también sin ser portadores de catéter venoso central), cuyo resultado más frecuente ha sido la pirexia. En la mayoría de los casos de fungemia, la resolución de la infección fue satisfactoria tras el cese del tratamiento con *S. boulardii*, la administración de tratamientos antifúngicos y la extracción del catéter cuando ha sido necesario. Sin embargo, el desenlace fue mortal para algunos de los pacientes que se encontraban en estado crítico.

Por ello, el producto se contraindica a partir de ahora en pacientes en estado crítico así como en pacientes inmunodeprimidos (ya estaba contraindicado en portadores de un catéter venoso central).

Los pacientes que se encuentren en las proximidades de aquellos otros que

estén siendo tratados con *S. boulardii* también pueden quedar expuestos al riesgo de contaminación por los microorganismos del medicamento. Por consiguiente, deberá prestarse especial atención durante la manipulación del producto en presencia de pacientes en estado crítico o inmunodeprimidos, o bien ante portadores de un catéter venoso central o periférico que no estén en tratamiento con *S. boulardii*.

Para evitar cualquier contaminación a través de las manos o de la propagación de los microorganismos por vía aérea, los sobres o las cápsulas no se deben abrir en las habitaciones de los pacientes. Los profesionales sanitarios deberán llevar guantes durante la manipulación de los probióticos y, a continuación, desecharlos rápidamente y lavarse las manos debidamente.

## Micofenolato: nuevas recomendaciones sobre la prevención de embarazos

Tras la revisión de toda la información disponible, incluyendo una revisión de todos los datos preclínicos e información de la transmisión de ácido micofenólico vía semen, se ha concluido que los datos no evidencian un incremento de las malformaciones congénitas o abortos espontáneos después de la exposición del padre a micofenolato.

Sin embargo, y dado que tanto el micofenolato de mofetilo como el mi-

cofenolato sódico y el ácido micofenólico son genotóxicos en humanos, este riesgo no puede excluirse por completo. Por todo ello, se ha decidido modificar las recomendaciones establecidas en el 2015 respecto a la prevención de embarazos.

En el caso de los pacientes varones se recomienda, que bien ellos o bien sus parejas del sexo femenino, utilicen métodos anticonceptivos eficaces, durante el tratamiento y durante los 90

días siguientes a la interrupción del mismo.

Las recomendaciones en mujeres se mantienen. Las mujeres con capacidad de gestación tratadas con micofenolato deberán utilizar, antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de finalizarlo, al menos, un método eficaz de anticoncepción (para mayor seguridad resulta aconsejable la utilización de dos).

## ERRORES DE MEDICACION

### Metronidazol

#### Características del error

Desde el Portal de Uso Seguro de Medicamentos se han notificado dos errores de medicación (EM) procedentes del ámbito de atención primaria con el medicamento metronidazol, originados en la etapa de la dispensación y causados por confusión con el nombre de otros medicamentos. Los casos fueron los siguientes:

- Paciente a la que se le prescribe METRONIDAZOL 250 mg COMPRIMIDOS cada 8 horas durante una semana tras ser intervenida, en cirugía maxilofacial, de curetaje de encías. En la oficina de farmacia, por error, le dispensan METOTREXATO 2,5 mg

COMPRIMIDOS, 24 comprimidos y el paciente se lo administra cada 8 horas durante una semana. La paciente se da cuenta del error cuando ha terminado el tratamiento y acude a urgencias del hospital para valoración, aunque ella se encuentra bien. Le realizan analíticas que le repiten al mes para seguimiento y revisión. La paciente, afortunadamente, ha estado asintomática todo el tiempo.

- Paciente a la que le prescriben METRONIDAZOL durante 7 días. En la oficina de farmacia le dispensan METAMIZOL. Tres días después, advierten el error en la oficina de farmacia y le llaman a

la paciente para decirle que no se tome la medicación porque ha habido una confusión con otro medicamento en la dispensación.

La confusión entre los nombres de los medicamentos es una de las causas de errores de medicación. Pueden ocurrir en cualquier etapa del proceso de utilización de los medicamentos. Hay factores que pueden aumentar el riesgo de confusión como una prescripción manuscrita poco legible y la similitud del envase y/o etiquetado.

En la última lista actualizada de nombres similares de medicamentos que se prestan a confusión (Diciembre 2017) figuran estos pares de medicamentos (1):

metroNIDAzol <> metAMlzol
metroNIDAzol <> metotrexato

metotrexato <> metformina
metotrexato <> Methergín
metotrexato <> metroNIDAzol
metotrexato <> mitoXANTRONA

#### Recomendaciones:

- Antes de dispensar o de administrar un medicamento, verificar que el nombre, la dosis y la forma farmacéutica son correctos.
- Comprobar que el medicamento se corresponde con la indicación para la que fue prescrito.
- Extremar las precauciones ante medicamentos nuevos o no habituales y los que se prestan a confusión.

## 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.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal\\_sccc.htm](http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sccc.htm)

#### **Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene**

##### **RECOMIENDA**

1. NO eliminar el vello de forma sistemática para reducir el riesgo de infección de sitio quirúrgico. Si fuera necesario, usar cortadoras de pelo adecuadas (maquinillas eléctricas, cortadoras de pelo, depilación química).
2. No continuar con antibióticos más de 24-48 horas en pacientes hospitalizados, a menos que haya evidencia clara de infección.
3. No se recomienda el análisis de Toxina Clostridium difficile en pacientes asintomáticos.
4. No utilice la descontaminación nasal con agentes antimicrobianos tópicos destinados a eliminar el Staphylococcus aureus rutinariamente para reducir el riesgo de infección del sitio quirúrgico, ante procedimientos ni cardíacos, ni ortopédicos.
5. No se recomienda el reemplazo rutinario de catéteres venosos periféricos cada 72-96 horas.

#### **Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias**

##### **RECOMIENDA**

1. No colocar sondaje vesical a todos los pacientes que requieran el control de la diuresis, salvo pacientes gravemente enfermos que requieran un control estricto de la diuresis y sin poder asegurar micción espontánea voluntaria.
2. No realizar gasometrías arteriales a todo paciente con disnea, salvo en enfermedad pulmonar obstructiva crónica con exacerbación moderada o grave con saturaciones de O<sub>2</sub> bajas y/o sospecha de hipercapnia, para iniciar o controlar ventilación mecánica no invasiva en insuficiencia cardíaca aguda grave o en el asma si existen signos de crisis grave o de riesgo vital o mala respuesta al tratamiento.
3. No realizar ecografía venosa de extremidades en pacientes con baja sospecha de trombosis venosa profunda y dímero-D negativo.
4. No administrar plasma o concentrados de complejo de protrombina en una situación de no emergencia para revertir a los antagonistas de la vitamina K.
5. No se debe colocar una sonda nasogástrica de forma rutinaria a todas las hemorragias digestivas.



*"Los medicamentos sujetos a una vigilancia más estricta de su seguridad se identifican por un triángulo negro (▼) y son aquellos que contienen nuevos principios activos, son medicamentos biológicos de reciente autorización o requieren datos o estudios adicionales posteriores a la autorización".*

## CASOS FARMACOTERÁPICOS

### *Intoxicación por efavirenz en paciente portador de mutación de CYP2B6*

Se trata de un paciente con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) al que se le prescribió Atripla® que contiene una mezcla de tres antirretrovirales (efavirenz, tenofovir y emtricitabina). Al año del inicio del tratamiento su estado respecto al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) era satisfactorio. Sin embargo, su pareja relató que manifestaba graves trastornos psiquiátricos, entre ellos pérdida de la memoria, agresiones verbales, alejamiento de relaciones sociales, alucinaciones, ataques de pánico, psicosis y paranoia. Tras una revisión en la que no hallaron una explicación

a sus trastornos, el paciente ingresó en una clínica psiquiátrica y le prescribieron antidepresivos. No se observó ninguna mejoría y le dieron de alta con un programa de atención psiquiátrica ambulatoria. Semanas después ingresó de urgencia por alteraciones graves con disfunciones en las pupilas, que sugerían una intoxicación. Se encontró que los niveles de efavirenz eran 40 veces más altos de los recomendados. Además, se le realizó un estudio farmacogenético que reveló que el paciente tenía inactiva la enzima CYP2B6 (homocigoto para el polimorfismo rs3745274, G516T). Le retiraron

efavirenz y en pocas semanas el paciente volvió a la normalidad. Ello indica que dicha inactivación de la enzima CYP2B6 era la responsable del desarrollo de los trastornos psiquiátricos.

Actualmente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) informa de que los niveles de efavirenz pueden estar elevados en pacientes portadores de mutaciones en CYP2B6. Por tanto, en estos casos no se puede descartar un aumento del riesgo de desarrollo de reacciones adversas a consecuencia del tratamiento con efavirenz.

Rocío Mª PRIETO PÉREZ

#### REFERENCIAS

1. Anagnostopoulos A, Rotger M, Aouri M, et al. Efavirenz intoxication due to a new CYP2B6 constellation. *Antivir Ther.* 2013;18(5):739-43.
2. European Medicines Agency (EMA) label information for efavirenz, emtricitabine, tenofovir and CYP2B6. Available at: <https://www.pharmgkb.org/label/PA166123422>.

*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, 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*

