

:: ÍNDICE ::

Farmacovigilancia Hospitalaria 2019

EDITORIAL

- Reposicionamiento de Fármacos

ARTÍCULO

- Farmacovigilancia Hospitalaria 2019

MEDICINA PREVENTIVA:

- Precauciones adicionales en el Hospital Universitario de la Princesa. Informe 2019

ENSAYOS CLÍNICOS

- Estudio ECLIPSE: Comparación de guselkumab con secukinumab para el tratamiento de la psoriasis de moderada a severa

INVESTIGACIÓN

- Influencia del género en la farmacocinética de los fármacos

FARMACOVIGILANCIA

- ▼Picato (ingenol mebutato): suspensión de comercialización como medida de precaución mientras finaliza la evaluación europea en curso
- Acetato de ciproterona a dosis altas (Androcur®) y riesgo de meningioma

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Medicamentos que contienen metotrexato: recomendaciones para evitar reacciones adversas potencialmente mortales por errores en su administración durante el tratamiento de enfermedades inflamatorias

CASO CLÍNICO

- La importancia de la farmacogenética en la efectividad de los antidepresivos

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

Susana Almenara de Riquer

Paola Agueda Camargo Mamani

SUBDIRECTOR UNIDAD ENSAYOS
CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad

Cristóbal de los Ríos

Francisco Javier Egea Máiquez

Rafael León Martínez

Samuel Martín Vilchez

Carmen Ovejero Benito

Miriam Saiz Rodríguez

ENSAYOS CLÍNICOS

INDEPENDIENTES

Eva Rodríguez Perera

Elena Santos Molina

M^a Eugenia Flores Ruiz

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Sergio Luquero Bueno

INVESTIGADORES

PREDOCTORALES:

Pablo Zubiaur Precioso

Dora Koller

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

María José Hernández Martínez

Diana María Campodónico

Ana Casajus Rey

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

SECRETARÍA 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/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

Reposicionamiento de Fármacos

Tras medio siglo de amistad con los fármacos, he podido ser testigo de nuevas indicaciones terapéuticas, más allá de las aprobadas por las agencias reguladoras, lo que se ha dado en llamar reposicionamiento de fármacos. Antaño alguno de ellos sufrieron reposicionamiento gracias a ciertas avezadas observaciones que los médicos hacían en su práctica clínica. Hogaño, el reposicionamiento se ha profesionalizado, como lo demuestra el crecimiento exponencial de artículos dedicados a este tema.

Un curioso ejemplo de reposicionamiento aconteció en 1951, cuando la isoniazida y su derivado isopropílico iproniazida se desarrollaron para acompañar a la recién nacida estreptomycin en el tratamiento de la tuberculosis. Los médicos se sorprendían por el hecho de que estos nuevos fármacos, y particularmente la iproniazida, mejoraran el estado de ánimo de los pacientes. Surgió enseguida la duda acerca de si tal efecto era secundario a la mejoría de la infección; o si sería una acción directa a nivel del sistema nervioso central.

En 1952, J Delay y colaboradores andaban estudiando los efectos antidepresivos de la isoniazida. En el mismo año apareció un estudio de E.A. Zeller y colaboradores que demostraba que la iproniazida inhibía la monoamino-oxidasa (MAO), efecto que no compartía la isoniazida. Cinco años más tarde, los estudios de Kline y Crane con iproniazida condujeron a su uso psiquiátrico para tratar la depresión. En 1957, N. S. Kline se referiría a este fármaco con el atractivo pero impreciso término de “energético psíquico”. El tratamiento intrahospitalario de pacientes con depresión psicótica, y el extrahospitalario de pacientes con depresión neurótica, condujeron a la realización de múltiples ensayos clínicos con otros muchos inhibidores de la MAO. Hoy los IMAO poseen una limitada utilidad en psiquiatría, debido a sus importantes efectos adversos e interacciones farmacológicas. Sin embargo, tienen el indiscutible privilegio de haber contribuido a abrir el campo de la psiquiatría biológica.

Cualquier médico con finura observadora podría esperar que alguno de los fármacos que maneja habitualmente estuviera dotado de una propiedad no descrita, que podría conducir a una nueva indicación. Lo que no podría predecir es que la teratogénica talidomida encontraría nuevas aplicaciones farmacoterápicas 30 años después del desastre que ocasionó en niños que nacieron con graves malformaciones congénitas (“focomelia”), a principios de los años de 1960. Sus madres la tomaron para combatir las náuseas y vómitos propios del primer trimestre del embarazo. Por entonces, ya se sabía que la talidomida poseía efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, que en los 90 la condujeron a los campos terapéuticos relacionados con el eritema nudoso leproso y, más recientemente, al del mieloma múltiple. Quizás su efecto antiangiogénico explique esta última indicación. Tan impactante ha sido esta indicación, que condujo a la síntesis de derivados como la lenalidomida.

Existen otros ejemplos aislados de reposicionamiento, caso del AINE aspirina para la enfermedad isquémica coronaria, del antiepiléptico topiramato para la obesidad, del vasodilatador sildenafil para la impotencia o del antidepresivo bupropion para la adicción al tabaco. Pero lo realmente interesante es el hecho de que en la última década, el reposicionamiento de fármacos haya adquirido carta de naturaleza, convirtiéndose en un área de investigación por méritos propios. ¿A qué se debe esta sistémica búsqueda de segundas indicaciones de fármacos que ya están en uso clínico? Mi colaboradora Fernanda García Alvarado lo explica concienzudamente en su tesis doctoral, que versó sobre este tema y defendió en 2019.

Partiendo de una molécula cabeza de serie, para llegar a la clínica tras 10-15 años de investigación y 1.000-2.000 millones de euros en costes, el sistema clásico de descubrimiento de fármacos parece haber alcanzado techo. Y ello a pesar de que las inversiones en I+D no cesan de aumentar. De los 40-50 medicamentos nuevos por año aprobados en los años de 1990 se ha pasado a una veintena en años recientes, a pesar de los 60 o más billones de dólares invertidos anualmente en investigación preclínica y clínica. Surgió así el reposicionamiento, que acorta las etapas del clásico I+D de fármacos y disminuye el costo de las investigaciones. Entre 2004 y 2010 había solo una decena de artículos científicos sobre reposicionamiento pero en la última década, su crecimiento exponencial ha alcanzado los 250 artículos anuales.

Dos investigadores del Instituto de Investigación Sanitaria de La Princesa (IIP), valiéndose de programas informáticos sobre química computacional, han realizado un amplio cribado de medicamentos en uso clínico, buscando fármacos que, por inducir el factor de transcripción Nrf2, desplieguen un efecto antiinflamatorio y antioxidante en el sistema nervioso central. Manuela García López y Rafael León Martínez han identificado una quincena de moléculas con ese perfil farmacológico, que ahora estudian en profundidad buscando si la predicción computacional se cumple en el tubo de ensayo y en modelos in vitro e in vivo de enfermedades neurodegenerativas, particularmente el Alzheimer.

En su tesis doctoral Fernanda siguió otra estrategia, el examen de la literatura científica. Este abordaje fenotípico, más lento y menos ambicioso que el computacional, utiliza como herramientas el pensamiento crítico y la intuición, algo así como la observación que hicieron los médicos descubridores del efecto de la iproniazida mejo-

rando el estado de ánimo de los pacientes tuberculosos. Pudo así, en los 3 años de su trabajo de tesis, explorar un centenar de moléculas cuyo perfil farmacodinámico e indicación clínica sugerían que podrían estar dotadas de efectos neuroprotectores. En efecto, Fernanda encontró una decena de ellas que prevenían la muerte neuronal in vitro, frente a estímulos tóxicos.

El problema del reposicionamiento es la patentabilidad del nuevo hallazgo y la indicación clínica. De ahí el escaso interés de las compañías farmacéuticas por esta estrategia. Sin embargo, sí que se puede elaborar una patente de uso de una vieja molécula. Tal fue el caso de la galantamina, que se venía utilizando durante 50 años como inhibidor de la acetilcolinesterasa para acelerar la recuperación de la anestesia y la relajación neuromuscular. Los neurocientíficos de Janssen-Cilag observaron en Beerse (Bélgica) que la galantamina mejoraba la memoria a través de su conocida propiedad para inhibir la acetilcolinesterasa. Los ensayos clínicos demostrarían esta propie-

dad que, tras patentarla, Janssen-Cilag la reposicionó para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, a principios de este siglo.

Escuchando el segundo movimiento de la sonata Patética para piano de Ludwig Van Beethoven, en Radio Clásica de RNE, escudriñando cada nota de la lenta aguda melodía y de los bajos del acompañamiento, pienso con los ojos húmedos en el estado emocional del maestro que revolucionó la composición musical. Y pienso también que solo un cerebro supercreativo como el de Beethoven, aficionado a la neurociencia, podrá encontrar un poderoso fármaco que frene siquiera la progresión de tan terrible enfermedad como la de Alzheimer. ¿Qué sentirá un paciente aislado socialmente por esta enfermedad, escuchando la Patética? Sujetémosle la mano, mirémosle a los ojos y quizás lo averigüemos.

Antonio G. GARCÍA

Catedrático emérito de la UAM

Presidente de la Fundación Teófilo

Hernando

ARTÍCULO

Farmacovigilancia Hospitalaria 2019

María José HERNÁNDEZ MARTÍNEZ, Diana María CAMPODÓNICO, Ana CASAJUS REY,

Gina Paola MEJIA ABRIL, Francisco ABAD SANTOS

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

A través del sistema de farmacovigilancia activa hospitalaria se valora cada ingreso urgente y en caso de que el motivo de ingreso sea sospechoso de reacción adversa por medicamentos (RAM) se realiza una valoración integral del caso y un seguimiento activo estrecho de la evolución y resolución del caso durante el ingreso. Por definición, todas estas RAM se consideran graves porque han supuesto el ingreso del paciente. En menor medida, también se detectan algunas sospechas de RAM a través de interconsultas que nos llegan desde otros servicios del hospital, donde nos ocupamos de revisión y seguimiento de los pacientes, y si procede notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Durante el año 2019 el Servicio de Farmacología Clínica ha notificado un total de **181 sospechas de reacciones adversas por medicamentos (RAM)** al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano mediante el formulario elec-

trónico, disponible tanto para el público en general como para el personal facultativo a través del portal web www.notificaram.es.

Las RAM notificadas más frecuentemente (tabla 1) son las alteraciones de la coagulación asociadas al uso de anticoagulantes y antiagregantes tanto en monoterapia como en interacción con otros medicamentos, siendo un 25,4% de las notificaciones, predominantemente por hemorragias, tanto cerebrales como digestivas, epistaxis y en otras localizaciones, hematomas de diferentes localizaciones y prolongaciones de la coagulabilidad que requieren ingreso para su control. El segundo lugar de las RAM notificadas con mayor frecuencia lo ocupan las alteraciones hidroelectrolíticas (17,1%), siendo la primera causa las hiponatremias graves inducidas por fármacos. A continuación aparecen los casos de insuficiencia renal (11,1%) seguidos por las infecciones (9,4%) y las alteraciones hematológicas (7,7%), predomi-

nantemente por neutropenias tóxicas y anemia. Un 4,4% de los casos notificados fueron alteraciones cardiológicas: en la mayoría de los casos encontramos arritmias inducidas por fármacos y cardiotoxicidad por quimioterapia. El 3,9% de los casos notificados fueron toxicodermias que requirieron ingreso hospitalario y otro 2,8% notificaciones que alertaban sobre casos de hepatitis tóxica inducida por fármacos.

Es de fundamental importancia el diagnóstico precoz en el caso de una RAM grave. La rápida actuación significa un punto de inflexión en la sobrevida del paciente, tanto al administrar medidas adecuadas de soporte vital como al retirar el fármaco causante de la reacción medicamentosa; de allí deriva que la implementación de un sistema de farmacovigilancia hospitalaria integrado con la actividad asistencial de un hospital tenga repercusión directa en indicadores como la morbilidad, la mortalidad y la estancia media hospitalaria.

Tabla 1. Reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas por el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa durante el año 2019 (n=181).

Tipo de RAM	Nº Notificaciones (%)
Alteraciones de la coagulación (Hemorragias, hematomas...)	46 (25,4%)
Alteraciones hidroelectrolíticas (Na, Ca, K, P, Mg...)	31 (17,1%)
Insuficiencia renal	20 (11,1%)
Infecciones	17 (9,4%)
Alteraciones hematológicas (neutropenia, trombopenia, eosinofilia...)	14 (7,7%)
Cardiológicas (arritmias, cardiotoxicidad...)	8 (4,4%)
Toxicodermias (DRESS, Steven-Johnson, reacciones locales...)	7 (3,9%)
Hepatotoxicidad grave	5 (2,8%)
Otras	30 (16,6%)

MEDICINA PREVENTIVA

Precauciones adicionales en el Hospital Universitario de la Princesa. Informe 2019

*Laura TEJEDOR ROMERO, Miguel RUÍZ ÁLVAREZ,
Ana María FERNÁNDEZ-BRASO ARRANZ, Angels FIGUEROLA TEJERINA
Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Servicio de Medicina Preventiva*

La transmisión de la infección nosocomial requiere la presencia de 3 elementos: una fuente infecciosa, un huésped susceptible y una vía de transmisión. Constituyen los eslabones de la cadena epidemiológica de las enfermedades transmisibles. En el ámbito hospitalario las vías de transmisión más importantes son el contacto, las gotas de Pflügger y la vía aérea.

La necesidad de adoptar precauciones adicionales en el hospital es consecuencia del frecuente y estrecho contacto entre pacientes y personal sanitario, del confinamiento que supone la hospitalización y de la mayor susceptibilidad a la infección de algunos de los pacientes ingresados.

En la actualidad el mayor porcentaje de precauciones adicionales se debe a infecciones o colonizaciones por microorganismos multirresistentes. Las bacterias multirresistentes son aquellas resistentes a dos o más grupos de antimicrobianos de los que se usan habitualmente en su tratamiento.

Estas infecciones suponen un verdadero problema de salud pública debido a que:

- Se asocian a un incremento de la mortalidad, no porque se trate de patógenos más virulentos sino por las limitadas alternativas terapéuticas.
- Se asocian a un mayor coste sanitario, derivado de una mayor estancia hospitalaria y un mayor consumo de recursos.
- Conlleva una sobreutilización de antimicrobianos de amplio espectro, con el consiguiente riesgo de aparición de nuevas resistencias.
- Y son causa de alarma profesional y social, en particular ante la ocurrencia de brotes epidémicos.

La vigilancia y la prevención de las infecciones deben constituir una prioridad en los centros sanitarios, enmarcada en las estrategias de seguridad del paciente. En el Hospital Universitario de La Princesa disponemos de un sistema de vigilancia y control de los aislamientos hospitalarios cuyos objetivos son:

Objetivo general

Prevenir la transmisión de microorganismos, desde pacientes infectados o colonizados a otros pacientes ingresados, personal sanitario y/o visitantes.

Objetivos específicos

- Detectar precozmente a los pacientes con infección o colonización por microorganismos epidemiológicamente importantes o altamente transmisibles.
- Detectar y controlar los brotes nosocomiales por este tipo de microorganismos.
- Analizar la evolución temporal y las características clínicas de los pacientes infectados o colonizados por estos microorganismos.

En el presente informe se presentan los resultados de los pacientes con precauciones adicionales del año 2019 en nuestro hospital, globales y por microorganismo, así como su evolución desde 2011.

Incidencia de casos

Durante el año 2019 el Servicio de Medicina Preventiva realizó 716 aislamientos para llevar a cabo precauciones adicionales con los pacientes. La incidencia acumulada ha sido de 4,7% (figura 1) y la densidad de incidencia de 6,1‰ pacientes-día de estancia (figura 2).

Figura 1. Incidencia acumulada de pacientes aislados (%)

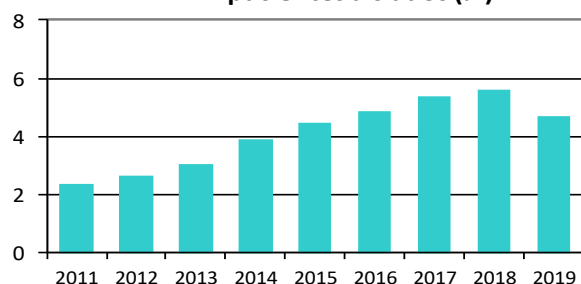
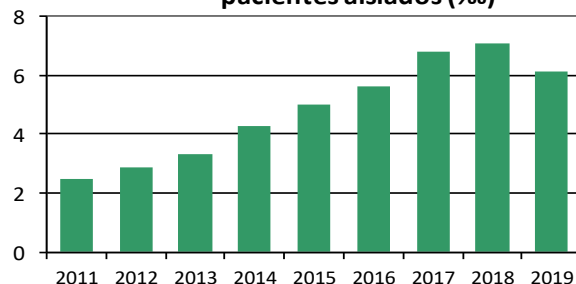


Figura 2. Densidad de incidencia de pacientes aislados (‰)



A lo largo de los años previos se ha ido observando una tendencia ascendente de los casos aislados, sin embargo, este año se ha reducido la incidencia de pacientes que han requerido precauciones adicionales con respecto a los dos últimos años (figura 3), lo que probablemente sea debido al menor número de aislamientos por gripe (156 pacientes en 2019 frente a los 298 en 2018).

En 2019, el 36% de las infecciones que motivaron el aislamiento fueron de origen nosocomial. Al analizar la evolución de la incidencia de aislamientos nosocomiales a lo largo del estudio, se observa que ha permanecido constante y por debajo del 2% de los pacientes ingresados (figura 3).

Al analizar las diferentes variables relacionadas con el origen nosocomial de la primera infección o colonización,

estado de inmunosupresión y el 57,3% se encontraban en situación de desnutrición. El porcentaje de pacientes que habían recibido antibioterapia en los 6 meses previos fue del 69,4% y el 20,5% presentaban algún cultivo positivo para bacterias multirresistentes en los últimos 6 meses.

El 12,4% presentaron antecedente de ingreso en UCI en el mismo ingreso en que se realizó el aislamiento infeccioso y el 12,2% habían sido sometidos a alguna intervención quirúrgica. En el momento del aislamiento, el 75% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 16% en servicios quirúrgicos y el 9% en UCI/REA. En la figura 4 se observa la evolución de esta distribución.

Los servicios con mayor carga de aislamientos en 2019 han sido: Medicina Interna (25,7%), Hematología (8,7%), Neumología (7,8%), Oncología

lamiento de gotas y de contacto por gripe.

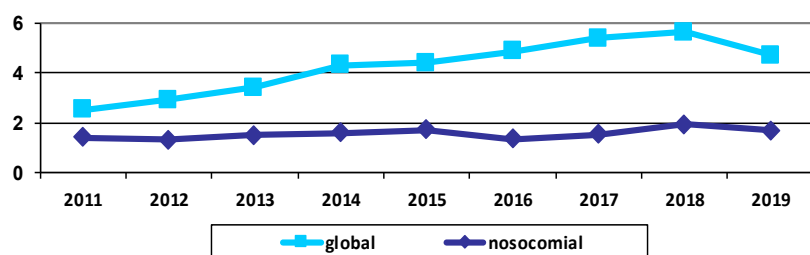
Los patógenos detectados con mayor frecuencia en el primer cultivo motivo del aislamiento fueron: enterobacterias productoras de betalactamasas (**BLEE**) y carbapenemasas (**ECP**) con 271 casos (36,4%), seguidas de gripe con 156 casos (21,7%), Clostridioides difficile (**CD**) con 121 casos (16,8%), Staphylococcus aureus resistente a meticilina (**SARM**) con 75 casos (10,4%) y Pseudomonas aeruginosa multirresistente (**PAR**) con 55 casos (7,6%).

La duración media de las precauciones adicionales ha sido de 8,18 días (DE 9,3) con una mediana de 6 días, lo que supone un ligero incremento respecto al año anterior (media 7,4 días y mediana 5 días), aunque esta diferencia no ha resultado ser estadísticamente significativa.

El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue la negativización de los cultivos en el 46,1% de los casos, el alta hospitalaria en el 43,9% y por exitus en el 10%, porcentajes similares a años anteriores, siguiendo el mismo patrón desde 2011 (ver figura 5).

En 2019, las muestras donde se detectaron con mayor frecuencia estos microorganismos han sido las urinarias (24,2%) seguidas de las nasofaríngeas

Figura 3. Incidencia de pacientes en aislamiento hospitalario



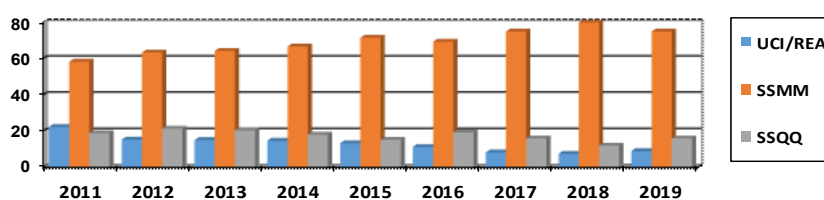
motivo del aislamiento, se han detectado diferencias estadísticamente significativas con: el ingreso previo en UCI, el antecedente quirúrgico, la presencia de inmunosupresión y el haber tenido algún cultivo positivo para bacterias multirresistentes en los 6 meses previos.

Características de los casos

La frecuencia de factores de riesgo intrínsecos de los pacientes con precauciones adicionales es similar a años previos. Así, el 24,9% padecían enfermedad renal crónica, el 31,7% presentaban algún tipo de neoplasia, el 14,7% EPOC, el 24,2% diabetes mellitus, el 27% del total se encontraban en

(7,4%) y UCI (6,8%).

Figura 4. Tipo de servicios con pacientes en aislamiento

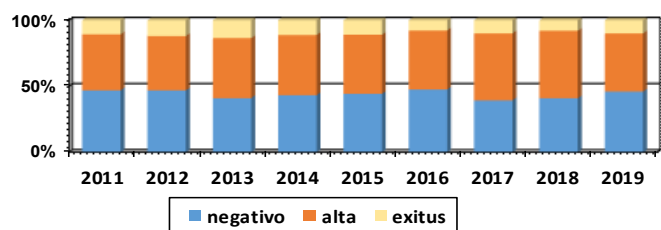


Características de los aislamientos

En 2019, el 78,4% de los aislamientos fueron de contacto, un 0,4% aé-

(21,9%) y los coprocultivos (16,8%). En la figura 6 se presenta la distribución del primer cultivo motivo del aislamiento.

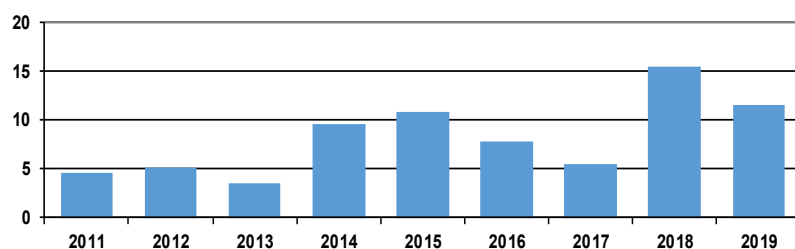
Figura 5. Evolución motivo de finalización



En 2019, el 88,4% de los aislamientos fueron debidos a una infección, mientras que el 11,6% se trataba de colonizaciones. Este porcentaje ha disminuido con respecto al año 2018, en el que el porcentaje de aislamientos por colonización alcanzó las cifras más altas de la serie (15,5%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (figura 7).

La media de duración del aislamiento en el caso de las infecciones nosocomiales fue de 10,49 días mientras que los no nosocomiales fue de 6,73, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Asimismo, la estancia hospitalaria de los casos de origen nosocomial fue significativamente superior al resto (32,7 días frente a 12,14 días; $p < 0,05$), ya que adquieren la infección o la colonización durante su ingreso.

Figura 7. Porcentaje de aislamientos por colonización



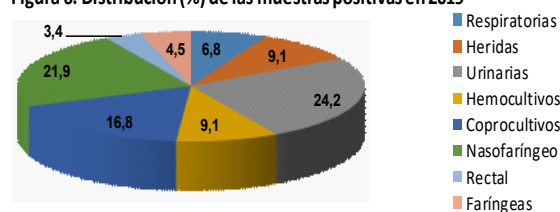
Respecto a las colonizaciones, se ha observado una asociación significativa entre el ingreso previo en UCI y la presencia en los 6 meses previos de bacterias multiresistentes. No se han observado asociaciones significativas entre ninguna de las variables analizadas y el riesgo de desarrollar infección.

Respecto a los microorganismos implicados en las colonizaciones, los más frecuentes fueron la *Klebsiella pneumoniae* portadoras de carbapenemasas (33,7%), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem (19,3%) y *Escherichia coli* portadoras de carbapenemasas (13,3%), teniendo en cuenta que los pacientes con *Escherichia coli* BLEE no están siendo aislados cuando solo presentan colonización rectal. Cabe destacar que el 50% de los aislamientos por *Enterococos* resistentes a vancomicina fueron colonizaciones.

Figura 8. Incidencia acumulada de pacientes aislados por SARM (%)



Figura 6. Distribución (%) de las muestras positivas en 2019



BMR previa y el 65,3% había recibido tratamiento antibiótico en los seis meses previos.

Las infecciones más frecuentes por SARM en 2019 han sido las infecciones de piel y partes blandas (36%), seguidas de las bacteriemias (16%) y las respiratorias (14,7%). En la figura 10 se presenta la distribución de la totalidad de los aislamientos por SARM.

El 52,9% de los casos fueron comunitarios, el 36,5% nosocomiales de este ingreso y el 10,6% infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS). La duración media del aislamiento fue de 8,5 días (DE 7,8), sin observarse diferencias significativas con el resto de microorganismos. El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue el alta hospitalaria en el 48% de los casos, la negativización de os cultivos en el 34,7% de los casos y por exitus en el 17,3%.

Aislamientos por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)

En 2019 identificamos y aislamos a 75 pacientes con cultivos positivos a SARM, lo que supone una incidencia de 0,49% (figura 8) y una densidad de incidencia de 0,64‰, algo superior a los últimos años (figura 9). El 86,5% de estos casos fueron infecciones y el 13,5% colonizaciones.

El 28% de los pacientes positivos estaban diagnosticados de EPOC, el 26,7% de diabetes mellitus, el 29,3% de enfermedad renal crónica, el 33,3% presentaban neoplasia, el 24% estaban en situación de inmunosupresión y el 60% presentaron desnutrición.

El 12% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 9,3% de cirugía previa. El 25,3% habían tenido alguna

Aislamientos por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem (PAR)

En 2019 identificamos y aislamos a 55 pacientes ingresados con cultivos positivos a PAR, lo que supone una incidencia de 0,36% (figura 11) y una densidad de incidencia de 0,47‰ pacientes-día de estancia (figura 12), lo que implica un ascenso con respecto al año anterior.

El 50,9% de los casos estaban diagnosticados de neoplasia, el 25,5% de diabetes mellitus, el 21,8% de EPOC y el 25,5% de enfermedad renal crónica. El 25,5% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 20% de cirugía previa. Un 65,5% presentó desnutrición y un 23,6% inmunosupresión. El 78,2% de los pacientes aislados por PAR habían recibido tratamiento antibiótico previo y el 29,1% habían tenido una BMR previa.

El 47,3% fueron casos nosocomiales, el 30,9% comunitarios y el 21,8% IRAS. El 70,9% de los casos de PAR fueron in-

Figura 9. Densidad de incidencia de pacientes aislados por SARM (‰)

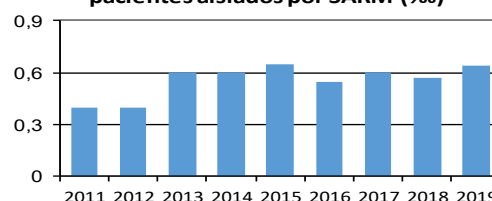
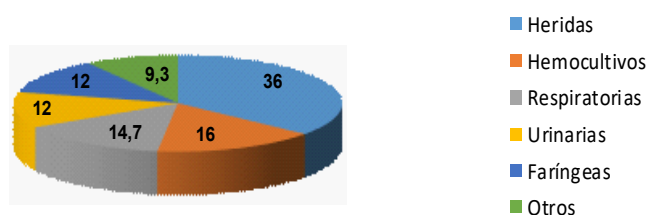


Figura 10. Distribución (%) de las muestras positivas a SARM en 2019



fecciones, frente al 29,1% de colonizaciones.

Las localizaciones con PAR más frecuentes en 2019 fueron las urinarias, las heridas y las respiratorias. En la figura 13 se presenta la distribución de la totalidad de los aislamientos por PAR según la muestra positiva.

Figura 11. Incidencia acumulada de pacientes aislados por PAR-IMIPENEM (%)

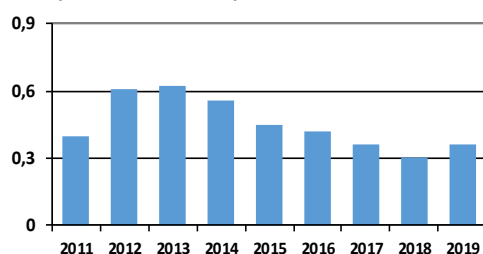
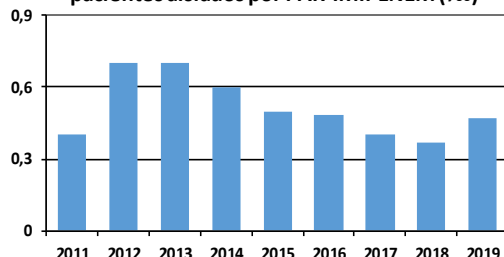


Figura 12. Densidad de incidencia de pacientes aislados por PAR-IMIPENEM (‰)



Se han aislado 7 pacientes colonizados por PAR en tracto gastrointestinal sin infección clínica, identificados mediante coprocultivo y/o exudado rectal, lo que supone el 12,7% del total de aislamientos por PAR en 2019 (15% en 2018, 14% en 2017, 24% en 2015, 6% en 2014).

La duración media del aislamiento fue de 11 días (DE 10,7), siendo significativamente superior al resto de microorganismos. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la negativización de los cultivos en el 41,8% de los casos, el alta hospitalaria en el 50,9% de los casos y por exitus en el 7,3%.

Aislamientos por *enterobacterias* multirresistentes (BLEE/EPC)

En 2019, identificamos y aislamos a un total de 261 pacientes ingresados con cultivos positivos a enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEE) y/o carbapenemasas (EPC), lo que supone una incidencia de 1,7% y una densidad de incidencia de 2,2‰ pacientes-día de estancia.

Las enterobacterias aisladas pueden ser tanto BLEE como carbapenemasas o presentar ambos tipos de resistencia. Su distribución por microorganismos en 2019 ha sido la siguiente: 46,74% *E. coli*, 45,6% *Klebsiella*, 5,75% *Enterobacter* y 1,96% *Proteus*.

El 34,5% estaban diagnosticados de neoplasia, el 23% de diabetes mellitus, el 27,2% de enfermedad renal crónica, el 25,7% presentaban inmunosupresión y el 11,9% EPOC. El 16,9% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 18,4% de cirugía previa. El 60,2% presentaba desnutrición. Un 31% había tenido una BMR previa y un 75,9% tratamiento antibiótico previo.

En el momento del aislamiento, el 67,8% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 23,4% en servicios quirúrgicos y el 8,8% en UCI/REA. La duración media del aislamiento fue de 9,3 días (DE 10,2). El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue la negativización de los cultivos en el 35,2% de los casos, el alta hospitalaria en el 52,9% de los casos y por exitus en el 11,9%.

El 50,6% de los pacientes con cultivos positivos a enterobacterias BLEE/EPC en 2019 han sido casos comunitarios, el 34,1% nosocomiales y el 15,3% IRAS. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las infecciones nosocomiales y el antecedente de UCI, de cirugía previa, así como la presencia de insuficiencia renal y haber tenido algún cultivo positivo para BMR en los 6 meses previos.

El porcentaje de infecciones fue del 82,7% y el porcentaje de colonizaciones 17,3%. Al analizar las diferencias entre los pacientes infectados y los sólo colonizados, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el servicio donde estaban ingresados, observando una mayor proporción de casos colonizados en la UCI, donde se realiza búsqueda activa de colonización al ingreso de los pacientes de alto riesgo (Proyecto Resistencia Zero).

Las localizaciones más frecuentes con enterobacterias BLEE/EPC en 2019 han sido las infecciones urinarias, seguidas de las bacteriemias. En la figura 14 se presenta la distribución de la totalidad de los aislamientos por BLEE/EPC.

Aislamientos por *Stenotrophomonas maltophilia* resistente a cotrimoxazol (STNO)

En 2019 identificamos y aislamos a 18 pacientes ingresados con cultivos positivos a *S. maltophilia* resistente a cotrimoxazol, lo que supone una incidencia de 0,12% y una densidad de incidencia de 0,15‰ pacientes-día de estancia.

El 16,7% de los casos estaban diagnosticados de neoplasia, el 16,7% de EPOC y el 38,9% de enfermedad renal crónica. El 38,9% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 27,8% de cirugía previa. Un 66,7% presentó desnutrición y un 38,9% inmunosupresión. El 72,2% de los pacientes aislados por STNO habían recibido tratamiento antibiótico en los 6 meses previos.

Figura 13. Distribución (%) de las muestras positivas a PAR en 2019

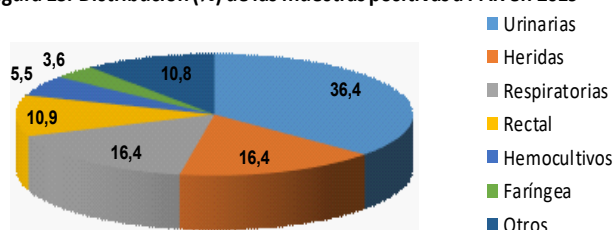


Figura 14. Distribución (%) de las muestras positivas a BLEE/EPC en 2019

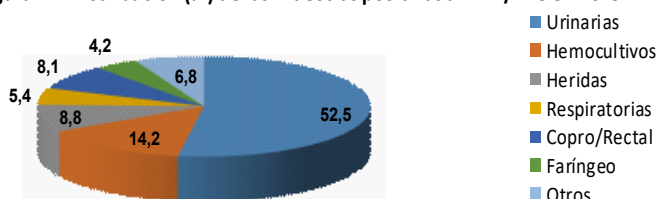
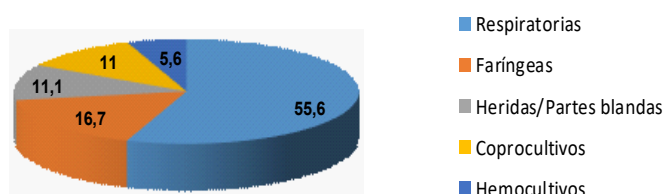


Figura 15. Distribución (%) de las muestras positivas a STNO en 2019



El 72,2% de los pacientes con cultivos positivos a STNO en 2019 fueron nosocomiales, constituyendo uno de los microorganismos con mayor porcentaje de transmisión nosocomial. Únicamente se asoció de forma estadísticamente significativa con los casos nosocomiales la estancia previa en UCI.

El 70,6% de los casos fueron infecciones y el 29,4% colonizaciones, habiéndose invertido esta relación con respecto al año previo.

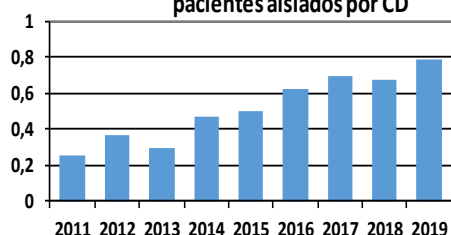
Las localizaciones con STNO más frecuentes en 2019 han sido las respi-

38,9% de los casos, el alta hospitalaria en el 33,3% de los casos y por exitus en el 22,2%.

Aislamientos por *Clostridioides difficile* (CD)

En 2019 identificamos y aislamos a 121 pacientes con cultivos positivos a CD, lo que supone una incidencia de 0,79% (figura 16) y una densidad de incidencia de 1,03‰, cifras superiores a las de años anteriores (figura 17). Se observa una tendencia creciente a lo largo de los últimos años ($p < 0,05$). En

Figura 16. Incidencia acumulada de pacientes aislados por CD

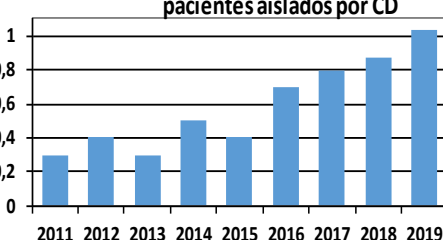


ratorias y las faríngeas. En la figura 15 se presenta la distribución de la totalidad de los aislamientos por STNO.

En el momento del aislamiento el 66,7% de los casos se encontraban ingresados en servicios médicos, el 33,3% en UCI/REA y no hubo ingresos en los servicios quirúrgicos.

La duración media del aislamiento fue de 17 días (DE 13,5), significativamente superior al resto de aislamientos. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la negativización de los cultivos en el

Figura 17. Densidad de incidencia de pacientes aislados por CD



el momento del aislamiento, el 85% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 9,2% en servicios quirúrgicos y el 5,8% en UCI/REA.

La duración media del aislamiento fue de 8,5 días (DE 9,7), similar al resto de microorganismos. El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue el fin del tratamiento y ausencia de clínica en el 40,5% de los casos, el alta hospitalaria en el 52,9% y el exitus en un 6,6%.

El 5,8% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 5,8% de cirugía previa. El 30,6% estaban diagnosticados de enfermedad renal crónica, el 33,9% de neoplasia, el 11,6% de EPOC, el 31,4% de diabetes mellitus, un 30,6% estaba en estado de inmunosupresión y el 71,9% presentaron desnutrición. El 16,5% había tenido una BMR previa y el 84,3% había recibido antibioterapia previa en los últimos seis meses.

El 47,9% fueron casos nosocomiales, el 43,8% comunitarios y el 8,3% de los casos IRAS. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los casos nosocomiales y los comunitarios, asociándose a nosocomial el antecedente de estancia previa en UCI y cirugía.

Gripe

Identificamos y aislamos a 156 pacientes ingresados con cultivos positivos al virus de la gripe, lo que ha supuesto una incidencia del 1,02% de todos los ingresos hospitalarios de 2019.

El 20,5% estaban diagnosticados de diabetes mellitus, el 16% de enfermedad renal crónica, el 13,5% de EPOC, el 21,2% de neoplasia, el 25,6% estaban en estado de inmunosupresión y el 39,1% desnutrición. Un 1,9% había tenido una BMR previa y el 46,8% había recibido antibióticos en los seis meses previos. El 3,8% tenía antecedentes de UCI y el 3,2% de cirugía.

El 23,1% de los casos fueron IRAS, un porcentaje menor que el año previo. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los casos de IRAS frente al resto en los pacientes con antecedentes de UCI y cirugía, desnutrición y consumo de antibióticos en los 6 meses previos.

El 90,4% ingresaron en servicios médicos, el 3,8% en quirúrgicos y el 5,8% en UCI/REA. La duración media del aislamiento fue de 3,6 días (DE 2,7), significativamente inferior al resto de microorganismos. El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue en el 75% de los casos el fin del periodo de contagiosidad, el alta hospitalaria en el 19,2% y el exitus en un 5,8%.

CONCLUSIONES

1. En el Hospital Universitario de La Princesa durante 2019 se ha observado un descenso en la incidencia de pacientes que precisan precauciones adicionales durante su ingreso hospitalario, probablemente debido a un menor número de aislamientos por gripe.
2. Como consecuencia de las mejoras implementadas en el sistema de vigilancia y los sistemas de alertas microbiológicas, la incidencia de aislamientos por infecciones/colonizaciones nosocomiales ha permanecido constante a lo largo de estos últimos años.
3. Durante 2019, los patógenos que más frecuentemente han sido motivo de precauciones adicionales fueron: las enterobacterias productoras de betalactamasas y carbapenemasas, seguidas del virus de la gripe, *Clostridioides difficile*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes.
4. En el momento de la indicación de precauciones adicionales, los pacientes se encontraban ingresados mayoritariamente en servicios médicos, siendo Medicina Interna y Hematología los servicios donde se observa una mayor carga de aislamientos.
5. En 2019, la duración media de las precauciones adicionales ha sido de 8 días. El motivo de finalización del aislamiento fue la negativización de los cultivos en el 46,1% de los casos, el alta hospitalaria en el 43,9% y el exitus en el 10%.
6. Los sistemas de aislamientos hospitalarios, establecidos de forma coordinada entre los Servicios de Microbiología y Medicina Preventiva, cuando cuentan con el apoyo e implicación de la Dirección, obtienen mayores éxitos y repercuten en mejores resultados en la seguridad del paciente.

ENSAYOS CLÍNICOS

Estudio ECLIPSE: Comparación de guselkumab con secukinumab para el tratamiento de la psoriasis de moderada a severa

Sirenia Alejandra CASTRO MOLINA¹, María Carmen OVEJERO-BENITO²

¹Estudiante de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

²Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa

Introducción

Psoriasis

En este artículo se revisa el primer ensayo clínico que compara guselkumab y secukinumab para el tratamiento de psoriasis moderada a grave (1). La psoriasis es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica, habitualmente pruriginosa, es de origen multifactorial y tiene una base inmunogenética. En la piel se caracteriza por placas eritematoescamosas bien definidas que se sitúan principalmente en codos, rodillas, región sacra y piel cabelluda, pero puede afectar toda la superficie cutánea, las articulaciones y las uñas (2). La prevalencia es de 1 al 3% de la población mundial pero varía en función de la localización (3). Esta enfermedad está asociada a varias comorbilidades como artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal, condiciones cardiovasculares y psicósicos lo que puede disminuir la supervivencia y calidad de vida de los pacientes (4). Alrededor del 30-40% desarrollan artritis psoriásica (5).

Existen varias escalas para su evaluación, pero la más común es PASI (Psoriasis Area Severity Index), que combina la valoración de la severidad de lesiones y el área de superficie corporal afectada (BSA) en una sola cifra

entre los valores de 0 (ninguna) a 72 (muy grave). Otra clasificación utilizada es IGA (Investigator global assessment), escala del 0 al 5 (dermatitis aclarada, mínima, ligera, moderada, intensa y grave) que tiene en cuenta el eritema, la formación de pápulas y de exudados (6).

La gravedad es estimada por cuatro parámetros: picor, eritema, descamación e induración, se miden en una escala de 0 a 4, de sin presencia al máximo. Se considera psoriasis moderada-grave con un PASI ≥ 10 y un BSA > 10 (6). PASI75 se define como la mejoría superior o del 75% con respecto al PASI basal (7).

La inmunopatogénesis de la psoriasis se puede explicar como resultado de la disregulación del sistema inmune de la piel. (8) Se acumulan células inflamatorias como células dendríticas, macrófagos, células T (Th1, Th17, CD4+ Tc y CD8+ Tc) y neutrófilos (9). Las células dendríticas y células T secretan TNF, IL-17 e IL-20 que activan a los queratinocitos para producir citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF) pero suelen disminuir con una terapia adecuada (10).

La IL-23 tiene un papel importante ya que promueve la diferenciación de Th17 que producen IL-17A, IL-17F, IL-

22 e IL-26 (11). Estas a su vez inducen proliferación y producción de citoquinas proinflamatorias en queratinocitos; además de activar la angiogénesis y la migración de células inflamatorias en las lesiones psoriásicas, lo que explica la aparición del eritema en la psoriasis (12).

Tratamiento

La psoriasis moderada a grave usualmente se trata con terapias sistémicas convencionales como son acitretina, ciclosporina y metotrexato (13). Cuando los pacientes tienen resistencia a estos tratamientos se utiliza como primera línea fármacos biológicos anti-TNF (adalimumab, etanercept e infliximab) (14). Sin embargo, el 30% no responden a estos tratamientos (9).

Fármacos

El guselkumab (Tremfya®) es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 lambda (IgG1 λ) humano anti interleuquina 23 (IL-23), presente en altas concentraciones de la piel de pacientes con psoriasis (15).

El secukinumab (Cosentyx®) es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1 κ) humano que inhibe directamente la IL-17A (12). La IL-17A induce en los queratinocitos la secreción de mediadores pro-infla-

matorios que recluta otras células inflamatorias (neutrófilos, Th17, células dendríticas y células del sistema inmunitario) que afectan diversos tipos de células, incluidos el tejido epitelial y los queratinocitos. Este proceso facilita la comunicación entre el sistema inmune y la epidermis que induce la hiperplasia de queratinocitos observada en la psoriasis.

Métodos

El estudio ECLIPSE es un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego multicéntrico de fase 3 realizado del 27 de abril del 2017 al 20 de septiembre del 2018 en 142 centros clínicos ambulatorios de nueve países (Australia, Canadá, República Checa, Francia, Alemania, Hungría, Polonia, España y los Estados Unidos). Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años, con psoriasis en placas de intensidad moderada-grave (PASI ≥ 12 , IGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$ durante ≥ 6 meses) y que eran candidatos para fototerapia o terapia sistémica, además de haber firmado el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron pacientes con antecedentes o signos de alguna condición médica grave, progresiva o no controlada, antecedentes de malignidad en los últimos 5 años (a excepción de cáncer de piel no melanoma), antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal y pacientes que hayan recibido cualquier agente terapéutico directamente dirigido a IL-12 / 23p40, IL-17A, IL-17R o IL-23 dentro de los 6 meses anteriores a la primera inyección de fármacos; o cualquier inmunosupresor sistémico (p. ej., metotrexato) o fototerapia dentro de las 4 semanas anteriores al estudio.

El tamaño de la muestra fue de 1040 pacientes (basado en resultados de las comparaciones de estudios cruzados de fase 3 de ambos fármacos) que fueron asignados aleatoriamente en dos grupos para recibir guselkumab o secukinumab por un sistema web (1:1). Este tamaño muestral se calculó asumiendo que la respuesta PASI90 a la semana 48 era 70–80% para guselkumab y 60–70% para secukinumab con una diferencia entre grupos de 10 o 15 puntos porcentuales.

El estudio duró 56 semanas dividido en un período de tratamiento (semanas 0–44) y un período de seguimiento (semanas 44–56). Durante el período de tratamiento, los pacientes recibieron guselkumab 100 mg por inyección vía subcutánea en las semanas 0, 4, 12 y cada 8 semanas a partir de entonces hasta la semana 44, o secukinumab 300 mg con dos inyecciones subcutáneas de 150 mg en las sema-

nas 0, 1, 2, 3 y 4, y cada 4 semanas a partir de ahí hasta la semana 44. Los pacientes con guselkumab recibieron inyecciones de placebo para que coincidiera con el número y frecuencia de las inyecciones de secukinumab y así mantener el doble ciego (excepto en el personal que administró el fármaco). En ambos periodos se evaluó eficacia y seguridad mediante PASI e IGA.

El objetivo primario fue determinar la proporción de pacientes en cada grupo que logró una respuesta PASI90 en la semana 48, el cual fue evaluado mediante pruebas de no inferioridad (prueba Z de un solo lado ($\alpha = 0.025$) utilizando Mantel-Haenszel) con un margen de 10 puntos porcentuales para la diferencia en proporción de pacientes que alcanzan el objetivo primario entre los grupos de guselkumab y secukinumab, seguidos de prueba de superioridad entre los dos grupos (Cochran- Prueba de Mantel-Haenszel χ^2). Los objetivos secundarios fueron las proporciones de pacientes de cada grupo que lograron una respuesta PASI75 tanto en la semana 12 como en la semana 48, un PASI90 en semana 12, y un PASI100 en la semana 48. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos lados para superioridad a un nivel de significación de 0.05 y unilateral para la no inferioridad a un nivel de significación de 0.025.

Las evaluaciones de seguridad incluyeron la evaluación de efectos adversos, anomalías en el lugar de inyección e hipersensibilidad, pruebas de laboratorio, examen físico, signos vitales.

Para los análisis de eficacia, incluyeron a todos los pacientes según la asignación de tratamiento aleatorio (población con intención de tratar [ITT]), independientemente del tratamiento recibido. Para determinar la no inferioridad, se realizaron análisis basados en la población por protocolo.

Se caracterizó la velocidad de respuesta con un análisis post-hoc usando interpolación lineal para estimar el tiempo de mejoría media porcentual desde el inicio hasta que el PASI alcanzó el 50% o 90%.

Todos los análisis se realizaron con Statistical Analysis System version 9.4.

Resultados

Se analizó una muestra de 1200 pacientes de los cuales se excluyeron 152 y se estudiaron 1048 pacientes de los cuales 534 pacientes recibieron guselkumab y 514 secukinumab. Las causas más frecuentes de abandono del estudio fueron efectos adversos, falta de eficacia y abandono voluntario,

concluyendo 507 del grupo de guselkumab y 466 de secukinumab.

Después de demostrar el criterio de no inferioridad de guselkumab versus secukinumab, los resultados mostraron que una proporción significativamente mayor de pacientes en la población ITT en el grupo de guselkumab alcanzó una respuesta PASI90 en la semana 48 (451 [84%] de 534 pacientes) que los del grupo del secukinumab (360 [70%] de 514 pacientes). En la población por protocolo hubo resultados consistentes con 441 (88%) de 499 pacientes en el grupo de guselkumab versus 345 (76%) de 455 pacientes en el grupo de secukinumab que lograron una respuesta PASI90 en la semana 48.

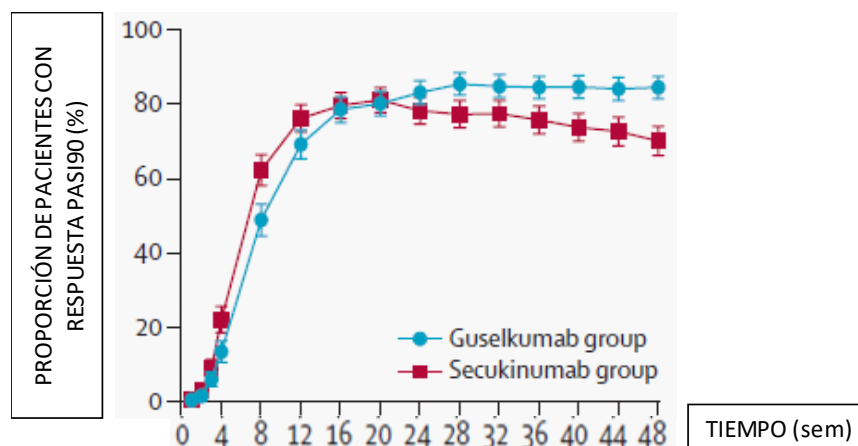
El análisis de sensibilidad múltiple mostró resultados primarios similares independientemente del método utilizado para explicar los datos faltantes (datos observados: 89% para guselkumab versus 75% de secukinumab, imputación múltiple: 88% versus 74% y modelo longitudinal: 88% contra 75%).

En los resultados de la semana 12 se analizaron los pacientes que alcanzaron un PASI90 (369 [69%] de 534 pacientes del grupo de guselkumab vs 391 [76%] de 514 pacientes del grupo de secukinumab) y PASI75 (477 [89%] vs 471 [92%]). A la semana 48 se evaluaron los pacientes con PASI100 (311 [58%] de guselkumab vs 249 [48%] de secukinumab), IGA 0 (332 [62%] vs 259 [50%]), e IGA 1 (454 [85%] vs 385 [75%]).

Las respuestas se evaluaron entre las semanas 0 y 48. Entre las semanas 3 y 12, las proporciones de pacientes con una respuesta PASI90 en el grupo de guselkumab fueron más bajas que las del grupo de secukinumab. Entre las semanas 16 y 20, las proporciones de pacientes que lograron PASI90 fueron similares en ambos grupos. Después de la semana 20 el guselkumab tuvo una respuesta mejor que el secukinumab (ver figura 1).

El tiempo promedio de mejoría para PASI50 fue de 2.7 semanas para guselkumab versus 2.3 semanas para secukinumab y para PASI90 fueron 8.2 semanas versus 7.4 semanas respectivamente. Los efectos adversos más comúnmente reportados fueron nasofaringitis e infección de tracto respiratorio superior. Tres pacientes (1%) del grupo de secukinumab presentaron enfermedad de Crohn. Aunque no hay evidencia de neoplasias, se comunicaron seis cánceres de piel no melanoma con guselkumab y dos con secukinumab.

Figura 1. Se observa la respuesta mantenida por guselkumab después de la semana 20. Modificado por Sirenia Alejandra Castro Molina. Estudio ECLIPSE. Lancet. 2019; 394: 831–9.



Conclusión

Los biológicos contra IL-23p19 o IL-17 son más efectivos que los dirigidos contra TNF o IL-12/23p40. El guselkumab fue mejor que secukinumab en el tratamiento de psoriasis tipo placas de moderada a severa con un PASI90 que se mantuvo hasta las 48 semanas después de iniciar el tratamiento. El tiempo más rápido de respuesta fue el de secukinumab con 3 días (mejora 50%) contra guselkumab de 6 días (mejora 90%). La dosificación más frecuente de secukinumab pudo contribuir a la respuesta más rápida del fármaco, pero de igual manera a la disminución

de la respuesta a lo largo del tiempo por disminución de los efectos de la dosis inicial y concentraciones iniciales. La independencia de encontrar valores similares para los datos faltantes respalda la solidez de los resultados. El principal inconveniente fue el limitado periodo de seguimiento.

La inhibición de IL-23 limita la expansión y la supervivencia de células dependientes de la misma incluidas las Th17, con lo que se inhibirá la producción de citoquinas inflamatorias, esto da un efecto mayor que cuando solo inhibimos a la IL-17 (al ser más inmediato el bloqueo, puede ser ligera-

mente más rápido el efecto pero con el bloqueo de IL-23 podría dar un efecto más amplio y duradero). La recurrencia es por las células T de memoria presentes y estas mantienen esa función patógena por la IL-23.

De acuerdo a los datos descritos, el guselkumab podría ser una opción de tratamiento más eficiente que secukinumab, puesto que la forma de administración es más cómoda para el paciente con menos inyecciones y el costo es similar al del secukinumab.

REFERENCIAS

1. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2019; 394: 831–9.
2. Arenas R; (2015) Dermatología. Atlas diagnóstico y tratamiento. México. Mc Graw Hill. 609-19 pp.
3. Habif T; (2016) Clinical Dermatology. Hanover, NH, USA. Elsevier. 263-328 pp.
4. chleicher SM. Psoriasis: Pathogenesis, Assessment, and Therapeutic Update. Clin Podiatr Med Surg. 2016; 33: 355-66.
5. Levin AA, Gottlieb AB. Specific targeting of interleukin-23p19 as effective treatment for psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2014; 70: 555-61.
6. Fredrikson T, Petterson U. Severe Psoriasis-Oral therapy with a New Retinoid. Dermatologica. 1978; 157: 238-44.
7. Mak RK, et al. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. Actas Dermosifiliogr. 2009;100 Suppl 2:2-13.
8. Dressler et al. Methods Report: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—update 2015—EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:e1-22.
9. Wcislo-Dziadecka D, et al. Marked decrease in serum squamous cell carcinoma antigen level after antitumor necrosis factor alpha therapy in six cases of severe psoriasis. Int J Dermatol. 2016; 55:364-6.
10. Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. Lancet. 2001 Jun 9;357:1842-7.
11. Mak RK, et al. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. Actas Dermosifiliogr. 2009;100 Suppl 2:2-13.
12. Körber A, et al. Secukinumab treatment of moderate to severe plaque psoriasis in routine clinical care: real-life data of prior and concomitant use of psoriasis treatments from the PROSPECT study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 ;32:411-19.
13. Schwensen JK, et al. Effectiveness and safety of secukinumab in 69 patients with moderate to severe plaque psoriasis: A retrospective multicenter study. Dermatol Ther. 2017;30: 345-46
14. Reich K, Griffiths C, et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to three years of continuous treatment with guselkumab: results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. J Am Acad Dermatol. 2019 Dec 4. pii: S0190-9622(19)33132-9.
15. Coates LC, Wallman JK, McGonagle D et al. Secukinumab efficacy on resolution of enthesitis in psoriatic arthritis: pooled analysis of two phase 3 studies. Arthritis Res Ther. 2019; 21: 266.



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

"La utilización de biosimilares contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario público".

INVESTIGACIÓN

Influencia del género en la farmacocinética de los fármacos

María José HERNÁNDEZ MARTÍNEZ

Residente 4º año del Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

La farmacocinética es un determinante de los efectos de los medicamentos en el cuerpo humano. Las diferencias individuales en la farmacocinética pueden provocar un aumento de los efectos secundarios o una reducción de los mismos, por lo que a menudo son necesarios ajustes de dosis para lograr las mejores concentraciones plasmáticas posibles. Cada vez hay más estudios que demuestran de que el sexo desempeña un papel en la seguridad y la eficacia de los medicamentos.

En general, la farmacocinética y la farmacodinamia de las mujeres está menos estudiada que la de los hombres y merece más atención, por lo que el diseño de los ensayos clínicos debería ser más específico de sexo. No se pudieron determinar los efectos clínicos de las diferencias existentes hasta que en el año 1993 se emitieron por primera vez directrices para garantizar que las mujeres deberían ser incluidas en los ensayos clínicos. La FDA publicó las pautas para el estudio y la evaluación de las diferencias de género en la evaluación clínica de medicamentos. La directriz contenía cambios que también deberían reflejarse en los protocolos para la evaluación de estudios clínicos de medicamentos y productos biológicos por parte de comités de ética e identificaron tres aspectos farmacocinéticos específicos que deberían considerarse: el efecto de las etapas del ciclo menstrual, el efecto de la terapia hormonal exógena (incluidos los anticonceptivos orales) y el efecto del medicamento o biológico en la farmacocinética de los anticonceptivos orales.

El análisis de los datos de los medicamentos que tuvieron que retirarse del mercado debido a los graves efectos indeseables también mostró que los aspectos de género juegan un papel importante, lo que sugiere que los efectos de los medicamentos en las mujeres no se pueden comparar con los de los hombres.

Diferencias en la actividad de las enzimas en el sistema citocromo P450 en relación al sexo

Hay 57 genes de citocromo P450 funcionales conocidos en humanos, que se dividen en 17 familias de genes diferentes. Desde la perspectiva del metabolismo de los medicamentos, los genes más importantes del citocromo P450 (CYP) son los de las familias CYP1, CYP2 y CYP3. Los estudios en ciertas especies animales, como ratas y ratones, han demostrado que un subconjunto de estos P450 hepáticos metabolizadores de fármacos se expresa de manera dependiente del sexo y está sujeto a control endocrino. Por lo tanto, los estudios de los mecanismos subyacentes que controlan la regulación endocrina de las enzimas hepáticas P450 podrían ser de importancia general para nuestra comprensión de la regulación hormonal de los genes expresados en el hígado.

El objetivo, por lo tanto, es revisar los estudios para identificar factores reguladores endocrinos clave y los mecanismos subyacentes por los cuales estos factores impulsan la expresión de la enzima citocromo P450 del hígado.

Con aproximadamente el 30% en el hígado y el 70% en el intestino, la subfamilia CYP3A es una de las proteínas de citocromo P450 metabolizadoras de fármacos más altamente expresadas. CYP3A4 participa en el metabolismo de aproximadamente el 50% de los medicamentos. Los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos sugieren que el nivel y la actividad de CYP3A son más altos en las mujeres, como se ha comprobado en un estudio realizado por Wolbold y colaboradores, que evaluaron 39 muestras de hígado obtenidas quirúrgicamente de pacientes que no habían estado expuestos previamente a sustancias que pudieran cambiar la expresión de CYP3A (1). De acuerdo con esto, la proteína CYP3A4 y la expresión de ARNm en las mujeres era el doble que en los hombres.

Influencia del embarazo en la actividad de las enzimas citocromo P450

El embarazo alarga o cambia la influencia de las diferencias de género en el metabolismo de los medicamentos. Tracy y col. analizaron la actividad de CYP3A en 25 mujeres embarazadas midiendo el aclaramiento de cafeína y dextrometorfano (2). En este estudio, las mujeres embarazadas fueron examinadas en cuatro períodos de tiempo, es decir, en las semanas 14 a 18 del embarazo, las semanas 24 a 28 y las semanas 36 a 40 y nuevamente 6 a 8 semanas después del parto. Se observó un aumento significativo de la actividad CYP3A en un 35-38% en todas las etapas del embarazo. Asimismo, la actividad de CYP2D6 se incrementó significativamente durante todo el embarazo: 25.6% en el primer trimestre, 34.8% en el segundo y 47.8% en el tercero. Por el contrario, la actividad de CYP1A2 se redujo significativamente en todos los períodos del embarazo: -32.8% en el primero, -48.1% en el segundo y -65.2% en el tercero.

Mecanismo de la expresión del gen CYP3A específico de sexo

El receptor Pregnan-X (PXR) activado por las hormonas sexuales femeninas parece ser un factor clave para la expresión del gen dominante femenino de CYP3A. Los experimentos en modelos animales apoyan la suposición de que la actividad de CYP3A4 es mayor en mujeres que en hombres debido a su alto nivel de hormonas sexuales femeninas (3). La expresión de ARNm de CYP3A4 humano, se redujo en ratones ovariectomizados. Además, se podría demostrar que la concentración de progesterona aumenta dependiendo del embarazo y que la progesterona estimula significativamente la transcripción mediada por PXR a concentraciones relativamente altas.

Las diferencias de concentración del factor de crecimiento somatotropina (GH) podrían tener una influencia adicional. En adultos con deficiencia de GH, se ha demostrado que el tipo de

pulso de GH es un factor importante en los efectos de GH en el gen CYP3A4, con un aumento de la actividad de CYP3A con GH continua (imitando el perfil femenino) y la estimulación disminuye cuando se administra GH en pulsos.

Influencia del género en las interacciones farmacocinéticas

Existen referencias anecdóticas a los diferentes niveles de interacciones

farmacológicas en hombres y mujeres. No obstante, una revisión reciente que tuvo como objetivo investigar sistemáticamente las diferencias específicas de género en los estudios de interacción inicialmente encontró la dificultad de que en la mayoría de los estudios solo se incluyeron o en su mayoría sujetos predominantemente masculinos, por lo que es imposible compararlos (4). Por lo tanto, los autores piden que se recluten mujeres voluntarias para estudios

de interacción, para poder tener más información acerca de este hecho.

Texto adaptado y traducido de:

Gender-Medizin: Einfluss von Gender auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln.

Maria Jose Hernandez Martinez und Ingolf Cascorbi: Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Schleswig Holstein Campus Kiel

REFERENCIAS

1. Wolbold R, Klein K, Burk O, Nüssler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology*. 2003 Oct;38(4):978-88

2. Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN; National Institute for Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal-Medicine Units. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Feb;192(2):633-9.

3. Masuyama H, Suwaki N, Tateishi Y, Nakatsukasa H, Segawa T, Hiramatsu Y. The pregnane X receptor regulates gene expression in a ligand- and promoter-selective fashion. *Mol Endocrinol*. 2005 May;19(5):1170-80.

4. Naidoo P, Chetty M. Progress in the consideration of possible sex differences in drug interaction studies. *Curr Drug Metab*. 2019;20(2):114-123.

FARMACOVIGILANCIA

▼ *Picato (ingenol mebutato): suspensión de comercialización como medida de precaución mientras finaliza la evaluación europea en curso*

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 17 de enero de 2020

Referencia: MUH (FV), 1/2020

El PRAC se encuentra actualmente evaluando el riesgo de cáncer cutáneo asociado a la administración de PICATO®. Como medida de precaución mientras finaliza dicha evaluación, ha considerado necesario suspender la comercialización del medicamento y establecer las siguientes recomendaciones:

- No iniciar nuevos tratamientos y valorar el uso de otras alternativas terapéuticas.
- Informar detalladamente a los pacientes tratados con PICATO para que ante la aparición de nuevas lesiones cutáneas consulten a su médico.
- No dispensar este medicamento e informar a los pacientes de que deben acudir a su médico.
- Los pacientes que estén utilizando actualmente PICATO deben suspender su aplicación y consultar a su médico.

PICATO, cuyo principio activo es ingenol mebutato, es un medicamento tópico indicado para el tratamiento de la queratosis actínica no hiperqueratósica y no hipertrófica en adultos. El medicamento está autorizado desde 2012 y se comercializa en dos dosis, 150 microgramos/gramo gel (para administración en cara y cuero cabelludo) y 500 microgramos/gramo gel (para administración en tronco y extremidades).

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC por sus siglas en inglés) ha seguido el perfil de riesgo de PICATO desde su autorización y en concreto, el riesgo potencial de desarrollo de cáncer cutáneo asociado a la administra-

ción de este medicamento. Actualmente se encuentra evaluando tanto los datos más recientes como la información acumulada relacionada con dicho riesgo. Los datos en revisión son los procedentes de ensayos clínicos, estudios no clínicos y notificación de sospechas de reacciones adversas.

En estos momentos, la información más relevante en relación con la mencionada evaluación es la siguiente:

- Los resultados de un ensayo clínico llevado a cabo durante tres años de seguimiento en 484 pacientes han mostrado un mayor número de casos de carcinoma de células escamosas en el grupo de tratados con ingenol mebutato frente al

grupo de tratados con imiquimod (3,3% versus 0,4% respectivamente).

- Los resultados agrupados de tres ensayos clínicos con 8 semanas de seguimiento realizados en 1.262 pacientes han mostrado un mayor desarrollo de tumores cutáneos en el grupo de tratados con ingenol mebutato frente al grupo de tratados con un vehículo (1) (1% versus 0.1% respectivamente).
- Los resultados agrupados de cuatro ensayos clínicos realizados con ingenol disoxato (2) sobre un total de 1.234 pacientes muestran un mayor número de tumores cutáneos (entre los que se incluyen

carcinomas de células basales, enfermedad de Bowen y carcinoma de células escamosas) en el grupo de pacientes tratados con disoxato frente al grupo de tratados con un vehículo (7.7% versus 2.9% respectivamente).

- Siguen existiendo incertidumbres en torno al mecanismo de acción por el cual el medicamento podría intervenir en el desarrollo de tumores cutáneos, así como la influencia de un posible efecto protector de imiquimod y posibles sesgos de falta de enmascaramiento en algunos estudios.
- Los resultados de un estudio publicado recientemente (3) indican que la eficacia de PICATO es moderada y no mantenida en el tiempo (cifran los niveles de eficacia a los 3 y a los 12 meses de tratamiento en 67.3% y 42.9% respectivamente). Asimismo, estos resultados sitúan al medicamento por debajo de los otros tres tratamientos alternativos utilizados.

En base a estos datos, y puesto que actualmente no puede descartarse un aumento del riesgo de desarrollo de cáncer cutáneo asociado a los ésteres de ingenol, el PRAC ha concluido que

la relación beneficio-riesgo de PICATO resulta desfavorable considerando necesario suspender la autorización de comercialización del medicamento.

Esta decisión se ha adoptado como medida de precaución en tanto en cuanto finaliza la evaluación en curso.

Por ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:

- **No iniciar nuevos tratamientos con PICATO.**
- **Informar detalladamente a los pacientes tratados con PICATO para que permanezcan atentos ante la aparición de nuevas lesiones cutáneas y en tal caso consulten a su médico.**
- **No dispensar prescripciones de PICATO e informar al paciente de que debe acudir a su médico.**
- **Aunque el tratamiento con PICATO es de duración muy breve, aquellos pacientes que estén utilizándolo actualmente deben suspender su aplicación y consultar con su médico para valorar la alternativa terapéutica más adecuada en cada caso concreto.**

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

Notas:

1. Gel sin principio activo.
2. El ingenol disoxato y el ingenol mebutato tienen el mismo componente terapéutico (ingenol) diferenciándose solo en el éster. Por lo tanto, los datos observados con ingenol disoxato se considerarán relevantes para la evaluación del perfil de seguridad de ingenol mebutato. No existen medicamentos comercializados con ingenol disoxato.
3. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits AHMM, van Pelt HPA, Quaadvlieg PJF, Essers BAB, Steijlen PM, Kelleners-Smeets NWJ, Mosterd K. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med.* 2019 Mar 7; 380(10):935-946. doi: 10.1056/NEJMoa1811850. PubMed PMID: 30855743.

Acetato de ciproterona a dosis altas (Androcur®) y riesgo de meningioma: nuevas restricciones de uso

Información para profesionales sanitarios

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 18 de febrero de 2020

Referencia: MUH (FV), 2/2020

Se confirma un aumento de riesgo de meningioma (único o múltiple), asociado al uso de acetato de ciproterona a dosis altas (Androcur).

Aunque el riesgo se considera bajo, aumenta con la dosis acumulada (dosis altas y tiempos prolongados de tratamiento).

Se recomienda a los profesionales sanitarios:

- **En caso necesario, utilizar ciproterona monofármaco a las dosis eficaces más bajas posibles y solo cuando otras alternativas no sean posibles o resulten ineficaces, (no hay nuevas restricciones para el uso relacionado con cáncer de próstata).**
- **Vigilar la posible aparición de síntomas indicativos de meningioma en los pacientes en tratamiento.**
- **En caso de diagnóstico de meningioma, suspender permanentemente el tratamiento con ciproterona en cualquiera de sus formas (solo o en asociación)**

Acetato de ciproterona está comercializado en España como monofármaco (Androcur, comprimidos de 50mg), para las siguientes indicaciones terapéuticas (ver ficha técnica de Androcur):

- **Mujeres:** manifestaciones graves de androgenización; por ejemplo, hirsutismo muy intenso, alopecia androgenética severa, a menudo acompañada de cuadros graves de acné y/o seborrea.
- **Hombres:** reducción del impulso sexual aumentado (hipersexualidad); tratamiento de carcinoma avanzado de próstata hormono-dependiente; reducción de niveles de andrógenos al inicio de tratamiento con análogos de GnRH;

tratamiento de sofocos causados por disminución de los niveles de andrógenos.

También se encuentran comercializados otros medicamentos con acetato de ciproterona a dosis menores (1 ó 2 mg por comprimido) en combinación con etinilestradiol o con estradiol valerato. La información incluida a continuación se refiere al uso de Androcur.

El riesgo de desarrollo de meningioma asociado al uso prolongado de Androcur es conocido hace tiempo y su administración está contraindicada en pacientes con meningioma o antecedentes personales del mismo (ver ficha técnica de Androcur). Estas restricciones se establecieron en 2009 tras la evaluación de los datos procedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas (1).

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) acaba de finalizar una nueva revisión de este asunto motivada por la aparición de nueva información procedente de un estudio realizado en Francia (2) y otros estudios posteriores a 2009 (3,4).

Las conclusiones de esta nueva revisión han sido las siguientes:

- El riesgo de meningioma (único o múltiple) se considera bajo y se ha observado a dosis de 25 mg/día o superiores.
- Este riesgo aumenta con el incremento de la dosis acumulada de ciproterona. La mayoría de los casos se han presentado con dosis altas durante periodos prolongados, pero también se han identificado casos con tiempos más cortos de tratamiento a dosis altas.
- Los datos no muestran riesgo de meningioma con tratamientos que incluyen acetato de ciproterona a dosis bajas (1 o 2 mg) combinada con etinilestradiol o estradiol valerato. No obstante, por precaución, estos tratamientos se deben evitar en pacientes con meningioma o con antecedentes.
- Acetato de ciproterona como monofármaco se debería utilizar solo cuando otras alternativas (incluyendo su combinación a dosis bajas) no puedan utilizarse o resulten ineficaces.

Información para profesionales sanitarios:

- En caso necesario, usar ciproterona monofármaco solo cuando otras alternativas no sean posibles o resulten ineficaces, utilizando la dosis eficaz más baja posible (no hay nuevas restricciones para el uso en cáncer de próstata).
- Vigilar la aparición en los pacientes en tratamiento, de síntomas compatibles con la presencia de meningioma (pérdida de visión, caída de cabello, pérdida de audición o tinnitus, alteración del gusto, cefalea, pérdida de memoria, debilidad o convulsiones en piernas o brazos).
- En caso de diagnóstico de meningioma, el tratamiento debe suspenderse de forma permanente.

REFERENCIAS

1. Acetato de ciproterona y riesgo de meningioma. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano, noviembre 2009.

2. Weill et al. Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Etude pharmaco-épidémiologique de cohorte à partir des données du SNDS. Disponible en: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf

3. Gil M, Oliva B, Timoner J, et al. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate. Br J Clin Pharmacol 2011;72:965-8.

4. Cea-Soriano L, Blenk T, Wallander M-A, et al. Hormonal therapies and meningioma: Is there a link? Cancer Epidemiol 2012;36:198-205. doi:10.1016/j.canep.2011.08.003THIN

ERRORES DE MEDICACION

Medicamentos que contienen metotrexato: recomendaciones para evitar reacciones adversas potencialmente mortales por errores en su administración durante el tratamiento de enfermedades inflamatorias

Se han notificado casos graves (algunos de ellos con desenlace mortal) de errores de dosificación, en pacientes con enfermedades inflamatorias a los que se les había prescrito tratamiento con metotrexato y que tomaban el medicamento diariamente en lugar de una vez por semana.

Únicamente los médicos con experiencia en el uso de medicamentos que contienen metotrexato deben prescribirlos.

Los profesionales sanitarios que prescriban o dispensen metotrexato para el tratamiento de enfermedades inflamatorias deberán:

- proporcionar al paciente/cuidador instrucciones completas y claras sobre la dosificación del medicamento una vez por semana;
- comprobar cuidadosamente con cada nueva prescripción/dispensación que el paciente/cuidador entiende que el medicamento debe

usarse únicamente una vez por semana;

- decidir junto con el paciente/cuidador qué día de la semana el paciente va a usar metotrexato;
- informar al paciente/cuidador acerca de los signos de sobredosis por metotrexato e indicarles que busquen rápidamente consejo médico en caso de sospecha de sobredosis.

SEGURIDAD DEL PACIENTE

La importancia de la farmacogenética en la efectividad de los antidepresivos

Paciente mujer de 55 años con antecedentes de ansiedad y depresión y ningún otro antecedente médico. La paciente estuvo acudiendo a consultas con el psicólogo durante varios años, hasta que perdió su trabajo, deteriorándose su estado de ánimo, no se levantaba de la cama, apatía y anhedonia.

La paciente acude al médico de atención primaria donde se decide comenzar terapia antidepresiva con sertralina. Se inicia una dosis de 200 mg diarios, la dosis más alta recomendada. Tras varios meses de tratamiento no hay cambio en el estado de ánimo de la paciente respecto a cuándo empezó a tomar la medicación, por lo que se decide cambio de antidepresivo a citalopram. Durante el cambio de fár-

maco su estado de ánimo empeora por lo que requiere un ingreso en el servicio de psiquiatría que duró seis meses.

Antes de la hospitalización, el médico de atención primaria solicita pruebas farmacogenéticas. Los resultados mostraron que tenía una exposición baja a la sertralina y al citalopram debido a la alta actividad de CYP2C19 (CYP2C19*17/*17), lo que condujo a un metabolismo rápido de estos antidepresivos. Esta información fue enviada al equipo de psiquiatría que le estaba tratando. Para este tipo de pacientes, las guías del CPIC (Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica (CPIC) recomienda utilizar otros antidepresivos que no sean metabolizados principalmente por el citocromo CYP2C19. Por este moti-

vo, la venlafaxina se eligió como un antidepresivo alternativo dado no se metaboliza por CYP2C19, sino que su metabolismo depende de otra ruta metabólica (CYP2D6). Con el tratamiento con venlafaxina la paciente se recuperó y se pudo suspender la medicación 12 meses después.

Texto traducido y adaptado de:

Thomas M Polasek, Graeme Suthers. The time has come. Australian Journal of Clinical Practice: Pharmacogenomics in general practice: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2019/march/pharmacogenomics-in-general-practice>

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, Dra. Ana Casajus Rey, 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;
ana.casajus@salud.madrid.org;
diana.campodonico@salud.madrid.org;
mhmartinez@salud.madrid.org;
francisco.abad@salud.madrid.org;
mdolores.ochoa@salud.madrid.org

