



.: ÍNDICE .:

EDITORIAL

- El médico-científico

ARTÍCULO

- Ajuste de dosis de azatioprina y 6-mercaptopurina de acuerdo con el genotipo de TPMT y NUDT15

INVESTIGACIÓN

- Suspendiendo la aspirina tras la intervención coronaria percutánea

ENSAYOS CLÍNICOS

- Seguridad cardiovascular de la lorcaserina en el tratamiento de la obesidad

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

- La AEMPS recuerda cómo conservar los medicamentos en verano

FARMACOVIGILANCIA

- Febuxostat: no recomendado en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular
- Daratumumab (▼Darzalex): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B
- Fingolimod (▼Gilenya): contraindicado en mujeres embarazadas
- Clopidogrel: interacción con ritonavir y cobicistat

ERRORES DE MEDICACIÓN:

- Metotrexato: nuevas medidas para evitar reacciones adversas por errores en su administración
- Visado de inspección para medicamentos urgentes
- Agentes antitrombóticos

SEGURIDAD DEL PACIENTE

- Sociedad Española de Reumatología

PRODUCTOS SANITARIOS

- Puesta en marcha del portal de notificación electrónica de incidentes con productos sanitarios

Ajuste de dosis de azatioprina y 6-mercaptopurina de acuerdo con el genotipo de TPMT y NUDT15

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

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

Mª Eugenia Flores Ruiz

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Carmen Belmonte Campillo

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

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

El médico-científico

La investigación en ciencias biológicas y médicas van de la mano. Santiago Ramón y Cajal era médico pero sus “pacientes” eran ratas, ratones y aves; así llegó a su teoría neuronal, que tanto hizo en los 100 años siguientes para que entendiéramos las enfermedades neuropsiquiátricas y aprendiéramos a tratarlas con fármacos que afectan la neurotransmisión sináptica. Sin embargo, la situación inversa me parece más complicada: que un biólogo entienda, por encima, la depresión y un químico médico basándose en la estructura de un receptor serotoninérgico cristalizado, diseñe y sintetice un compuesto con potencial antidepressivo, me parecen plausibles. Sin embargo, no veo al biólogo ni al químico explicando la depresión a los estudiantes de medicina; ni tampoco les veo enfrascados en el diseño de un ensayo clínico con un nuevo fármaco, en pacientes con depresión mayor. Lo que si veo con meridiana claridad es la eficacia del equipo pluridisciplinar, con médicos y biólogos juntos, abordando el problema patogénico de una enfermedad. Pero esos médicos tienen, necesariamente, que ser científicos. Solo así podrán plantearse grandes retos diagnósticos, etiopatogénicos y terapéuticos y podrán conversar, de tú a tú, con los biólogos.

En julio de 1968, cuatro jóvenes médicos del Servicio Público de Salud de los EEUU, aterrizaron en los Institutos de Salud Pública, Bethesda, Maryland, para entrenarse como científicos durante un periodo de dos años. La idea era formarles para que, en el desarrollo de su carrera de médicos, incorporaran la ciencia como parte de su actividad clínica. Con los años, los cuatro protagonizaron hallazgos relacionados con el descubrimiento de los oncogenes, el desarrollo de las estatinas, o el descubrimiento de una familia de receptores que luego serían dianas para un tercio de los fármacos aprobados por la FDA para tratar diversas enfermedades. Los cuatro jóvenes médicos-científicos eran Harold Varmus, Michael Brown, Joseph Goldstein y Robert Lefkowitz, que más tarde recibirían el Premio Nobel por sus notables descubrimientos.

Pero sí que existen en España numerosos institutos de investigación biomédica en los hospitales, en los que conviven básicos y clínicos. Cabe pues preguntarse para qué hacen falta entonces los médicos-científicos. Esta pregunta se la hace Lefkowitz en un comentario que acaba de publicar en el NEJM, volumen 381, pp. 399-402, en agosto de 2019. El descubridor de la estructura molecular y su acoplamiento a las proteínas G del receptor adrenérgico beta, junto con otros coautores, se pregunta por qué, en las últimas dos décadas, ha disminuido drásticamente el número de médicos-científicos en los EEUU, que alcanzó un pico del 4,7% en los años de 1980 y se ha reducido al 1,5% en la actualidad.

En España, formar en ciencia a los médicos comienza durante la carrera; el Plan de Bolonia ha facilitado la incorporación de dos asignaturas, una en los cursos pre-clínicos, “Introducción a la Investigación Básica” y otra en los cursos clínicos, “Investigación Clínica Experimental”. Es cierto que estas disciplinas ayudarán, junto con el desarrollo de un proyecto fin de grado en sexto curso, a dar un “barniz” científico a los médicos; pero poco más. El foco habría que ponerlo en la residencia, reservando un tiempo de uno o dos años para la práctica científica en profundidad. Pretender que todos los residentes pasen por este periodo es poco realista. Pero facilitar este entrenamiento a residentes con verdadera vocación científica sí que sería un logro fantástico. Pero si en los EEUU la recuperación de la figura del médico-científico, facilitándole esta formación liberándole de la tarea asistencial, está resultando particularmente difícil, no quiero ni siquiera imaginar que pase por la cabeza de cualquier gerente de un hospital español, eximir a un residente durante uno o dos años (idealmente) de sus tareas asistenciales, para sumergirle en actividades científicas a tiempo completo, en España o fuera. Alguna excepción ha habido. Por ejemplo, en el Hospital Clinic de Barcelona y en su Instituto Pi i Suñer, como nos contó el profesor Joan Rodés en una charla que impartió en el Hospital Universitario de La Princesa hace unos años.

En su comentario del New England, Robert Lefkowitz y colaboradores proponen que los centros académicos médicos creen una red nacional que preste apoyo a los jóvenes médicos-científicos. En cada uno de esos centros existiría una oficina de

médicos-científicos que, liderada por facultativos con visión, dedicaría sus esfuerzos a inspirar y apoyar su formación tanto en medicina clínica como en biología fundamental. Para ello, crearían microambientes de investigación en los que dedicarían sus esfuerzos a la solución de importantes problemas de salud como el envejecimiento de la población, el incremento de las enfermedades transmisibles, la medicina de precisión o las enfermedades neurodegenerativas.

¿Es posible que esta interesante idea pudiera implantarse en España? Bueno, ya existe una red de institutos

de investigación sanitaria hospitalaria y varias redes temáticas, apoyadas por el Instituto de Salud Carlos III y el Ministerio de Ciencia y Tecnología y Universidades. ¿Pero es esperable que estas infraestructuras y redes favorezcan la formación de más médicos-científicos en España? De ninguna manera. En mi experiencia como miembro de algunas redes e institutos, los clínicos se limitan casi por completo a proporcionar muestras de líquidos orgánicos o biopsias tisulares para su investigación por los básicos. Esto no sirve para que la idea esgrimida por Lefkowitz cuaje en España. Si no se acota un tiempo generoso y las infraestructuras y el apoyo

necesarias para esa formación, con una inmersión y dedicación a la tarea investigadora, durante uno o dos años, no lograremos despertar vocaciones científicas en los jóvenes residentes con empuje e ilusión. Y seguiremos otros 100 años, en la situación actual, los básicos en el laboratorio y los clínicos en la cabecera del paciente.

Antonio G. GARCÍA
Profesor Emérito
UAM

ARTÍCULO

Ajuste de dosis de azatioprina y 6-mercaptopurina de acuerdo con el genotipo de TPMT y NUDT15 **Actualización de octubre de 2018 de la guía clínica del CPIC** **(Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium).**

Pablo ZUBIAUR, Miriam SAIZ RODRÍGUEZ, Marcos NAVARES, Gina MEJÍA, Francisco ABAD SANTOS
Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Las tiopurinas son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, esclerosis múltiple o lupus eritematoso sistémico. También están indicados para el tratamiento de distintos tipos de leucemias. Las tiopurinas son antimetabolitos análogos de las purinas, precursores fundamentales del ADN y ARN, esenciales para la división y crecimiento celular. Provocan la muerte celular, inhibiendo el crecimiento tumoral. En España hay dos fármacos de tipo tiopurina comercializados: 6-mercaptopurina y azatioprina (también está aprobada la tioguanina pero actualmente no está comercializada). La azatioprina es un profármaco de 6-mercaptopurina. Tras su administración, la azatioprina es metabolizada a 6-mercaptopurina por la glutatión-S transferasa (GST). La 6-mercaptopurina es metabolizada por la tio-

purina metiltransferasa (TPMT) a distintos niveles a metabolitos activos e inactivos, aunque se cree que el efecto metabólico principal es inactivante. Los metabolitos activos son responsables del efecto terapéutico del fármaco y

de su toxicidad (figura 1). La reacción adversa más preocupante que pueden producir las tiopurinas es la supresión medular, por lo que tradicionalmente se recomendaba iniciar el tratamiento a dosis bajas y ajustar la dosis gradual-

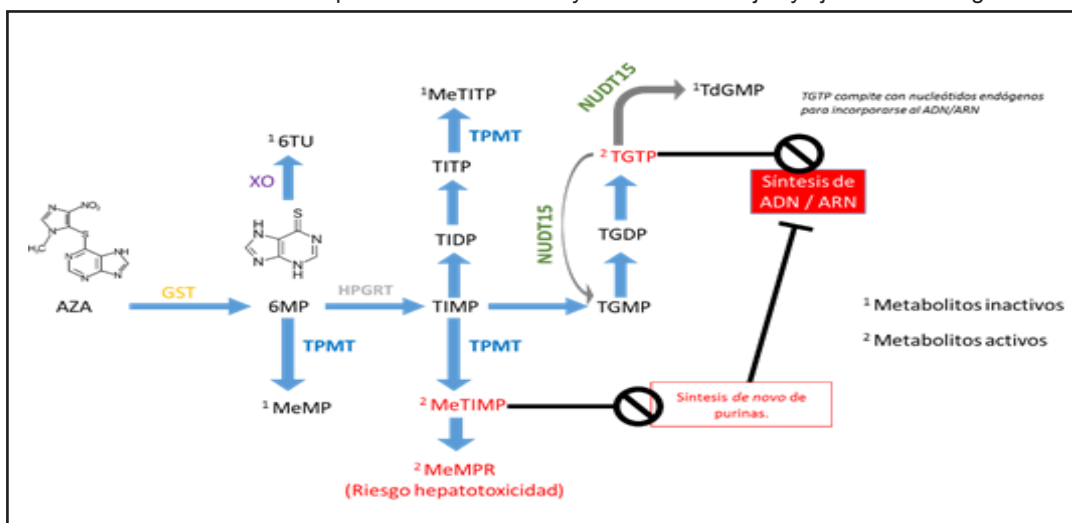


Figura 1. Representación esquemática del metabolismo de tiopurinas mediado por TPMT y NUDT15. AZA: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; TIMP: tiopurina monofosfato; TGMP: tioguanosina monofosfato; TGDP: tioguanina nucleótido difosfato; TGTP: tioguanina nucleótido trifosfato; MeTIMP: 6-metiltiopurina monofosfato; MeMPR: 6-metilmercaptopurina ribonucleótido; TIDP: 6-tiopurina 5'-difosfato; 6-TITP: 6-tiopurina 5'-trifosfato; TdGMP: 6-tiodeoxiguanosina monofosfato; GST: glutatión-S-transferasa; XO: xantina oxidasa; TPMT: tiopurina metiltransferasa; HPGRT: hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa; NUDT15: nudix hidrolasa 15.

mente en base a la reducción de leucocitos en sangre.

Hace años, se describió que el fenotipo metabolizador de TPMT es un claro predictor de los niveles de metabolitos activos de las tiopurinas [1]. En 2011, el Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética Clínica (CPIC) publicó su guía sobre tiopurinas y ajuste de dosis de inicio en función del fenotipo metabolizador de TPMT. En esta guía se recomendaba reducir la dosis inicial cuando el paciente portaba alelos de pérdida de función de la enzima, con el objetivo de reducir la incidencia de toxicidad hematológica [2]. Desde entonces, el genotipado de TPMT se ha implementado en la práctica clínica en muchos centros [3].

En octubre de 2018, el CPIC publicó una actualización de la guía clínica [4]. En esta nueva versión, se mantiene el fenotipo de TPMT para el ajuste de dosis de tiopurinas y se incluye un nuevo marcador, NUDT15. Este gen codifica para la enzima nudix hidrolasa 15, que también participa en el metabolismo de las tiopurinas. Esta enzima actúa en sentido contrario al mecanismo de acción de las tiopurinas al transformar sus metabolitos activos en inactivos o en otros metabolitos intermedios (figura 1). El fenotipo metabolizador de NUDT15 es también un firme predictor de los niveles de metabolito activo.

Los polimorfismos de TPMT más relevantes en población española, por su prevalencia y/o impacto funcional, son: TPMT*2 (rs1800462, 0,9%), *3B (rs1800460, 4,2%), *3C (rs1142345, 4,2%) y *4 (rs1800584, <1%). El polimorfismo TPMT*3A incluye simultáneamente *3B y *3C. En cuanto a NUDT15, el polimorfismo más relevante es NUDT15*3 (rs116855232, <1%). Los polimorfismos descritos anteriormente son todos de pérdida de función y están presentes en casi el 100% de sujetos mutados en España.

De acuerdo con estos alelos, se clasifica a cada paciente, según su genotipo, en un fenotipo metabolizador: normal (NM) cuando el paciente porta dos alelos funcionales (genotipo *1/*1), intermedio (IM) cuando el paciente tiene un alelo funcional y otro de pérdida de función (por ejemplo, genotipo *1/*2) o lento (PM) cuando el paciente porta dos alelos de pérdida de función (por ejemplo, genotipo *2/*2). En población caucásica, el 90% de los sujetos son NM, el 10% IM y 0,3% PM. En la tabla 1, se indica cómo se asignan los fenotipos en función del genotipo. En la tabla 2 se describe las recomendaciones del CPIC de ajuste de dosis de tiopurinas

en función del fenotipo metabolizador combinado de TPMT y NUDT15.

c) evitar el uso de estos fármacos o reducir drásticamente su dosis en aque-

Tabla 1. Asignación del fenotipo metabolizador de TPMT y NUDT15 de acuerdo con los polimorfismos genotipados en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa.

TPMT	NUDT15
Fenotipo Normal (NM)	Fenotipo Normal (NM)
*1/*1	*1/*1
Fenotipo Intermedio (IM)	Fenotipo Intermedio (IM)
*1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C, *1/*4	*1/*3
Fenotipo Lento (PM)	Fenotipo Lento (PM)
*2/*2, *2/*3A, *2/*3B, *2/*3C, *2/*4, *3A/*3A, *3A/*3B, *3A/*3C, *3A/*4, *3B/*3B, *3B/*3C, *3B/*4, *3C/*3C, *3C/*4, *4/*4	*3/*3

Tabla 2. Recomendación de dosis de inicio de tiopurinas de acuerdo con el fenotipo metabolizador combinado de TPMT y NUDT15

		NUDT15		
		NM	IM	PM
TPMT	NM	Dosis estándar ¹	Dosis reducida ²	Tratamiento alternativo ⁴
	IM	Dosis reducida ²	Dosis reducida ^{2,3}	Tratamiento alternativo ⁴
	PM	Tratamiento alternativo ⁴	Tratamiento alternativo ⁴	Tratamiento alternativo ⁴

¹ **Dosis estándar:** comience el tratamiento con dosis habitual de azatioprina (2-3 mg/kg/día) o 6-mercaptopurina (1,5 mg/kg/día) y ajuste la dosis en función del grado de mielosupresión, dejando 2 semanas entre incrementos de dosis para permitir que se alcance el estado de equilibrio.

² **Dosis reducida:** comience el tratamiento con un 30-80% de la dosis habitual de azatioprina (0,6-2,4 mg/kg/día) o 6-mercaptopurina (0,45-1,2 mg/kg/día) y ajuste la dosis en función del grado de mielosupresión, dejando 2-4 semanas entre incrementos de dosis para permitir que se alcance el estado de equilibrio.

³ Vigile especialmente de cerca la aparición de mielosupresión en pacientes con fenotipo intermedio combinado para TPMT y NUDT15.

⁴ **Tratamiento alternativo:** para enfermedades no malignas utilice otro tratamiento alternativo; para patología cancerosa, considere una reducción de dosis al 10% de la dosis estándar inicial tres veces a la semana y ajuste en función del grado de mielosupresión, dejando 4-6 semanas entre incrementos de dosis para permitir que se alcance el estado de equilibrio.

El ajuste de dosis con base en el fenotipo metabolizador permite: a) dar dosis estándar de inicio a pacientes que van a tolerar bien la terapia (fenotipo metabolizador normal), b) reducir la dosis de aquellos pacientes que tolerarían mal la dosis de inicio estándar (fenotipo metabolizador intermedio) y

los pacientes que vayan a tolerar muy mal la terapia (fenotipo metabolizador lento). En consecuencia, se prescribe con más precisión, ya que aumenta la tolerabilidad de las tiopurinas mientras se mantiene su eficacia.

No obstante, estos polimorfismos no explican el 100% de la variabilidad en

la respuesta a tiopurinas, por lo que se debe seguir vigilando la respuesta del paciente. Es recomendable la realización de recuentos sanguíneos frecuentes (semanales en el primer mes, quincenales hasta los 3 meses y posteriormente mensuales) y reducir la dosis si aparece leucopenia. Si esto ocurre, se recomienda a los clínicos

que lo notifiquen al Servicio de Farmacología Clínica para realizar un estudio más exhaustivo de los polimorfismos del paciente.

En el Servicio de Farmacología Clínica se han analizado desde 2006 hasta la fecha un total de 646 pacientes, de los cuales 45 eran portadores

de algún polimorfismo inactivante de TPMT (7%). Recientemente, y tras la actualización de la guía, se ha incluido el genotipado de rutina de NUDT15, por lo que todos los Servicios que lo requieran pueden solicitar el genotipado de ambos genes para el manejo de sus pacientes.

REFERENCIAS

1. Ansari A, Arenas M, Greenfield SM, Morris D, Lindsay J, Gilshenan K, et al. Prospective evaluation of the pharmacogenetics of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008;28:973–83.

2. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegeler K, Pui C-H, Yee SW, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Thiopurine Methyltransferase Genotype and Thiopurine Dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;89:387–91.

3. Weitzel KW, Smith DM, Elsey AR, Duong BQ, Burkley B, Clare-Salzler M, et al. Implementation of Standardized Clinical Processes for TPMT Testing in a Diverse Multidisciplinary Population: Challenges and Lessons Learned: Implementation of Standardized Clinical Processes. *Clinical and Translational Science*. 2018;11:175–81.

4. Relling MV, Schwab M, Whirl Carrillo M, Suarez Kurtz G, Pui C, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT 15 Genotypes: 2018 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;105:1095–105.

INVESTIGACIÓN

Suspendiendo la aspirina tras la intervención coronaria percutánea

Diana María CAMPODÓNICO

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Dos nuevos estudios asiáticos han mostrado que el tratamiento de corta duración (1 mes en un estudio y 3 meses en el otro) con terapia antiplaquetaria doble (TAD), o doble antiagregación con aspirina y un fármaco inhibidor del receptor P2Y₁₂ como el clopidogrel, seguido de un tratamiento prolongado con un inhibidor de P2Y₁₂ en monoterapia (12 meses en ambos estudios), puede ser un régimen seguro y efectivo, para pacientes que han sido sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con stents liberadores de fármacos de segunda generación.

Estos estudios -el ensayo STOPDAPT-2 (1) realizado en Japón y el SMART-CHOICE (2) de Corea- fueron publicados en JAMA el 25 de Junio. Previamente, fueron presentados en la reunión de College of Cardiology -a principios de este año-, y posteriormente publicados por theheart.org | Medscape Cardiology.

En ambos estudios, el hecho de acortar la duración de la doble antiagregación (de 6-12 meses según riesgo individual en las guías actuales, a 1-3 meses según los mencionados estudios), continuando luego con fármacos inhibidores de P2Y₁₂ en monoterapia, redujeron las complicaciones hemorrágicas, sin incrementar el riesgo de eventos isquémicos o de muerte.

Por lo tanto, añaden más evidencia de que el tratamiento prolongado con terapia antiplaquetaria doble puede no ser necesario tras la ICP con stents actuales, y que la retirada de la aspirina puede ser un mejor enfoque que discontinuar el fármaco inhibidor de P2Y₁₂.

En una editorial que acompaña a las publicaciones de JAMA (3), Khaled M. Ziada, MD, y David J. Moliterno, MD, de la Universidad de Kentucky, refieren que las conclusiones de ambos informes son: "bienvenidas e importantes noticias". Pero añaden: "si bien es posible acortar la duración de la TAD en casos seleccionados, la evidencia no es suficiente para descartar completamente el tratamiento con doble antiagregación tradicional o la monoterapia con aspirina en todos los pacientes. Todavía no se ha llegado a ese punto".

El ensayo japonés STOPDAPT-2 (multicéntrico, abierto y randomizado) incluye 3045 pacientes sometidos a ICP, en 90 hospitales en Japón. Estos pacientes, fueron asignados al azar para recibir, ya sea 1 mes de TAD seguido de monoterapia con clopidogrel (Plavix®) o 12 meses de TAD con aspirina y clopidogrel.

Los resultados demostraron que el grupo correspondiente a 1 mes de terapia antiplaquetaria doble cumplió

criterio de no inferioridad, e inclusive de superioridad con respecto al grupo de 12 meses de terapia antiplaquetaria doble, para el evento primario del estudio, caracterizado por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, trombosis del stent o hemorragia mayor o menor a los 12 meses. Dicho evento, ocurrió en 2.36% de los pacientes del grupo de 1 mes de TAD, y en 3.70% de los que recibieron 12 meses de TAD (p para superioridad = 0.04).

El evento secundario del estudio, que consiste en muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus isquémicos o hemorrágicos y trombosis del stent, ocurrió en el 1.96% del grupo de 1 mes de TAD, y en 2.51% del grupo de 12 meses de TAD, cumpliendo criterios de no inferioridad pero no de superioridad.

El evento hemorrágico mayor secundario (hemorragia mayor o menor) ocurrió en el 0.41% de los que recibieron 1 mes de TAD, y en el 1.54% de los que recibieron 12 meses de TAD, mostrando una clara superioridad (p=0.004).

En el ensayo coreano SMART-CHOICE (abierto, randomizado y de no inferioridad), en el que participan 33 hospitales en Corea e incluye 2993 pacientes sometidos a ICP, con stents li-

beradores de fármacos, son asignados al azar para recibir, o bien aspirina más un fármaco inhibidor de la P2Y₁₂ por 3 meses y posteriormente un inhibidor de la P2Y₁₂ en monoterapia, o recibir TAD por 12 meses.

El evento primario –eventos cardio y cerebrovasculares mayores– consiste en muerte de cualquier causa, infarto de miocardio o ictus a los 12 meses. Este evento ocurrió en el 2.9% en el grupo de fármaco inhibidor de P2Y₁₂ en monoterapia, y en el 2.5% del grupo

TAD, cumpliendo criterios de no inferioridad ($P=0.007$).

La tasa de hemorragias que corresponden a sangrados del tipo 2 al 5, según el Bleeding Academic Research Consortium, fue significativamente menor en el grupo inhibidor de P2Y₁₂ que en el grupo TAD (2.0% vs 3.4%; hazard ratio, 0.58; $P = 0.02$).

Podríamos concluir que, después de una intervención coronaria percutánea, se recomienda mantener la doble antiagregación (aspirina y clopidogrel) a

corto plazo (de 1 a 3 meses) y posteriormente continuar con clopidogrel en monoterapia. No obstante, es importante destacar que, en las conclusiones de ambos estudios, mencionan el hecho de que es necesario realizar investigaciones adicionales en otros tipos de población diferente de la asiática, con antiagregantes de otros grupos, etc. Por lo que de momento esperamos nuevos estudios, utilizando la conocida y tradicional aspirina.

REFERENCIAS

1. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: The STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321 (24): 2414–2427. doi:10.1001/jama.2019.8145.
2. Hahn J, Song YB, Oh J, et al. Effect of P2Y₁₂ inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321 (24): 2428–2437. doi:10.1001/jama.2019.8146.
3. Ziada KM, Moliterno DJ. Dual antiplatelet therapy: is it time to cut the cord with aspirin? *JAMA*. 2019 Jun 25;321(24):2409-2411. doi: 10.1001/jama.2019.7025.

ENSAYOS CLÍNICOS

Seguridad cardiovascular de la lorcaserina en el tratamiento de la obesidad

Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, et al; CAMELLIA–TIMI 61 Steering Committee and Investigators. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *N Engl J Med* 2018;379: 1107-17.

Irene BLANCO BARTOLOMÉ

Estudiante de Medicina, Hospital Universitario La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid

Introducción

En este artículo se revisa un ensayo clínico recientemente publicado que evalúa la seguridad cardiovascular de la lorcaserina en el tratamiento de la obesidad (1). La obesidad es una enfermedad crónica en la que hay una excesiva acumulación de grasa causada por un gran conjunto de factores genéticos, epigenéticos, biológicos, hormonales y comportamentales (2). Según la Organización Mundial de la Salud, un Índice de Masa Corporal (IMC) que es igual o superior a 25 kg/m² se considera sobrepeso, mientras que un IMC igual o superior a 30 kg/m² se considera obesidad (3). Un aumento del IMC se relaciona con mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades musculoesqueléticas e incluso algunos cánceres (3).

Antes de establecer las medidas para la pérdida de peso, para los autores de la guía de manejo de obesidad de AHA/ACC/TOS (4), hay que valorar,

además de las comorbilidades, los antecedentes familiares, el estilo de vida y los intentos previos de pérdida de peso. Los pacientes con un IMC inferior a 30 kg/m² sin otros factores de riesgo deberían recibir recomendaciones de evitar la ganancia de peso. Sin embargo, si tienen sobrepeso junto a otros factores de riesgo cardiovascular u obesidad, sí sería necesario comenzar un plan de bajada de peso. En ese caso, el primer paso sería controlar las comorbilidades y modificar el estilo de vida (reducción calórica y/o ejercicio físico), pero, para obtener los resultados esperados, necesitamos que el paciente tenga motivación para ello. Si pierde menos de un 5-10% del peso o hay historia de fracasos, se pueden valorar coadyuvantes farmacológicos (IMC ≥ 30 o ≥ 27 kg/m² con comorbilidad) o quirúrgicos (IMC ≥ 40 o ≥ 30 -35 kg/m² con comorbilidades). A largo plazo, se debe hacer un seguimiento para alargar los efectos de la intervención (4) (5).

La lorcaserina es un agonista selectivo del receptor de la serotonina (5-HT_{2C}), que regula el apetito a través de la vía anorexigénica de la proopiomelanocortina (POMC). Está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) (1). No es así por parte de la Agencia Europea del Medicamento, que en 2013 postuló que, aunque reducía el peso modestamente, la lorcaserina tenía un riesgo potencial de producir tumores, alteraciones psiquiátricas y valvulopatías (6).

Hasta ahora, ninguna estrategia farmacológica para la reducción de peso había demostrado seguridad o beneficio cardiovascular (1). Por ello, en este ensayo clínico se investiga la seguridad y eficacia de la lorcaserina en pacientes con sobrepeso y obesidad.

El estudio clínico es aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se estudian 12.000 pacientes con un IMC ≥ 27 kg/m² con enfermedad aterosclerótica establecida o con varios factores de riesgo cardiovascular. Se

aleatorizaron para recibir lorcaserina (dos dosis de 10 mg diarias) o placebo, en proporción 1:1. Se estratificaron de acuerdo a su riesgo cardiovascular (según si tienen enfermedad establecida o sólo factores de riesgo cardiovascular) y se repartieron de forma equilibrada en los dos grupos. Todos los participantes tuvieron acceso a un programa de dieta y ejercicio con dietista. Se estimó que eran necesarios 460 eventos para cumplir el margen de no inferioridad definido por la FDA: 1,4 para lorcaserina vs. placebo, usando un intervalo de confianza unilateral superior del 95%. Se usó el análisis por intención de tratar.

Se registró una mediana de 3,3 años de seguimiento. Los pacientes de cada grupo tenían una mediana de edad de 64 años y de IMC de 35 kg/m². Un 12% al año de pacientes del grupo de lorcaserina abandonaron el estudio y un 12,7% en el grupo control. La mayoría de los abandonos fueron por decisión propia y no por efectos adversos.

Lorcaserina y pérdida de peso

En los dos grupos, la mediana del peso inicial es de 102 kg. Tras un año de estudio, se observa una reducción significativamente superior en el grupo

primeros 40 meses del estudio. Aproximadamente, de cada 10 personas tratadas con lorcaserina, 2 se beneficiarían de, al menos, un 5% de reducción de peso y 1 de una reducción de, al menos, un 10%.

Lorcaserina y pérdida de peso

Lorcaserina cumple los criterios de seguridad cardiovascular de la FDA. En este estudio, se muestra que lorcaserina no se asocia con incrementos de riesgo cardiovascular con respecto a placebo. Los autores especifican que sólo obtuvieron significación estadística en este aspecto en el grupo de pacientes clasificados inicialmente con alto riesgo cardiovascular. Al analizar todos los pacientes (tabla 2), sea cual sea su riesgo inicial, aunque se reduce el riesgo (0,3%), no es significativo ni clínica ni estadísticamente.

Cabe mencionar a favor de la lorcaserina que en algunos estudios obtuvo resultados significativos en la reducción de presión arterial, lípidos y función renal (7).

Efecto en hipertensión pulmonar y valvulopatías

En 3270 pacientes se obtuvo un ecocardiograma al inicio y al año para evaluar la aparición o progresión de

progresión de valvulopatías o hipertensión pulmonar (tabla 3), no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos al respecto. Sería interesante hacer nuevos estudios para llegar a conclusiones sobre el efecto del medicamento sobre estas patologías.

Lorcaserina en pacientes diabéticos

A pesar de que la hipoglucemia ocurre ya de base, sobre todo en los pacientes diabéticos, se ha observado que aumenta significativamente el riesgo de hipoglucemia grave complicada (tabla 4), por lo que sí parece relevante clínicamente valorar este punto. Excepto un paciente, todos los eventos de este grado ocurrieron en pacientes diabéticos en tratamiento con sulfonilureas o insulina. Del mismo modo, en otro estudio (8) la lorcaserina demuestra reducir un 0,33% la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en diabéticos en un año, lo que, siendo estadísticamente significativo, no es clínicamente relevante.

En la tabla 4 podemos observar que un 30% de hipoglucemias severas y casi un 70% de los casos de hipoglucemia severa complicada se deben al grupo de lorcaserina. Habría que ver individualmente si se debe a la lorcaserina o al manejo de dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Por ello, en pacientes diabéticos habrá que valorar riesgos, además de hacer un seguimiento exhaustivo de los niveles glucémicos y de su medicación habitual si se les pauta lorcaserina. Sin embargo, aunque estadísticamente no significativo, en pacientes con prediabetes o normoglucemia, la lorcaserina parece reducir el riesgo de contraer diabetes en comparación con placebo (19 y 23%, respectivamente) (8).

Interacciones y precauciones

Según la ficha técnica (9), lorcaserina puede interactuar con muchos medicamentos, por lo que se requiere usarlo con precaución. Interacciona con medicamentos que afectan vías de la serotonina: antidepresivos como triptanos, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAOs), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC) y otros medicamentos para tratar la pérdida de peso. Además, aumenta la exposición de medicamentos sustratos del CYP2D6, como metoprolol, ondansetron, paroxetina, propafenona, timolol o tramadol. Por último, también interacciona con medicamentos para tratar la disfunción eréctil. Además,

Tabla 1. Reducción de peso con lorcaserina comparada con placebo.

	Lorcaserina (N=5135)	Placebo (N=5083)	Reducción absoluta de riesgo	Número necesario a tratar
Pérdida de peso superior al 5%*	38,7%	17,4%	21,3 %	5 personas
Pérdida de peso superior al 10%*	14,6%	4,8%	9,8 %	11 personas

*Resultados tras un año de estudio; estadísticamente significativos

Tabla 2. Comparación del riesgo cardiovascular con lorcaserina y placebo

	Lorcaserina (N=6000)	Placebo (N=6000)	Reducción absoluta de riesgo
Muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus al final del estudio	6,1%	6,2%	0,1%
Muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, angina inestable o necesidad de revascularización coronaria	11,8%	12,1%	0,3%

de lorcaserina con respecto al grupo placebo. Respectivamente, pierden más de un 5% de peso un 38,7% y un 17,4% de pacientes; más de un 10% de peso, un 14,6% y un 4,8% (tabla 1). Ambas comparaciones cuentan con una p<0.001. Hay una diferencia estadísticamente significativa durante los

valvulopatías (según definiciones de la FDA). Además, se estudia los nuevos eventos o progresión de hipertensión pulmonar previa en 1638 pacientes. A pesar de que parece que con lorcaserina los pacientes, aunque asintomáticos, tienden a tener nuevos eventos o

Tabla 3. Incidencia de valvulopatías e hipertensión pulmonar con lorcaserina

	Lorcaserina*	Placebo*	Odds ratio (IC 95%)	Fracción etiológica
Valvulopatías	30 / 1624	22 / 1646	1,39 (0,80-2,42)	0,28
Hipertensión pulmonar	13 / 813	8 / 825	1,66 (0,68-4,03)	0,40

*Número de eventos/total de pacientes estudiados en un año de estudio. Se tienen en cuenta nuevos eventos y progresión de las valvulopatías o hipertensión pulmonar

Tabla 4. Incidencia de hipoglucemias con lorcaserina

	Lorcaserina (N=5995)	Placebo (N=5992)	Odds ratio	Fracción etiológica
Hipoglucemias	232	202	1,15	0,13
Leve	97	90	1,08	0,07
Moderado	100	93	1,08	0,07
Severo	22	15	1,47	0,32
Severo con complicaciones serias*	13	4	3,25	0,69
- Requiriendo hospitalización	11	2	5,51	0,82
- Riesgo para la vida/_discapacitante	2	2	1	0
- Causando muerte	0	0	-	-

* estadísticamente significativo

Tabla 5. Fármacos para reducción del peso aprobados en España

Liraglutida	Análogo de GLP-1
Naltrexona/Bupropión	Agonista de los receptores opioides/inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina
Orlistat	Inhibidor de lipasa intestinal

está contraindicado en pacientes con insuficiencia grave hepática o renal y en pacientes embarazadas.

Otros fármacos para la reducción de peso

En España, están aprobados 3 fármacos para reducir el peso, que se recogen en la tabla 5. Estos fármacos no tienen efectos adversos graves; destacan los síntomas gastrointestinales y cefaleas. Los tres parecen mejorar el control glucémico (10) e incluso mejorar el riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos en el caso de liraglutida (11). Sería interesante realizar estudios comparativos entre estos fármacos y lorcaserina para poder optimizar su uso.

Conclusiones

El manejo de pacientes con sobrepeso u obesidad es multidisciplinar debido a que este padecimiento se relaciona con aumento del riesgo cardiovascular y de padecer diabetes, enfermedades musculoesqueléticas e incluso algunos cánceres. Es importante resaltar la importancia de la modificación del estilo de vida, pues con ello se puede conseguir hasta un 5-10% de reducción de peso. Lamentablemente, esto no siempre es posible y necesitamos recurrir a fármacos o cirugía. Como veíamos antes, aunque la lorcaserina demuestra que, junto a dieta y ejercicio, puede ayudar a reducir el peso de los pacientes significativamente más que sólo modificando el estilo de vida, va a ayudar a reducir más de

un 5% en 1 de cada 4 pacientes y más de un 10% en 1 de cada 10 pacientes estudiados. No es tan relevante clínicamente, teniendo en cuenta que la reducción del riesgo cardiovascular ni es estadísticamente significativa ni tampoco tiene relevancia clínica. Además, hay que tener especial cuidado en pacientes diabéticos, que representan el 56,8% de la población estudiada, porque tienen riesgo de sufrir hipoglucemias severas. Muchos pacientes, asimismo, al ser pluripatológicos, también toman otros medicamentos que podrían interactuar con lorcaserina.

Por todo ello, parece razonable que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) no dé su aprobación al fármaco. Para ello, tendría que demostrar ser similar o superior a los que ya existen y tener menos interacciones y riesgos.

REFERENCIAS

1. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, et al; CAMELLIA-TIMI 61 Steering Committee and Investigators. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *N Engl J Med* 2018;379: 1107-17.
2. Piliots E, Farr OM, Polyzos SA, Perakakis N, Nolen-Doerr E, Papathanasiou AE, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation. *Metabolism*. 2019; 92: 170-92.
3. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [Online].; 2018 [cited 2018 noviembre 15].
4. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014; 129 (25 Suppl 2): S102-38.
5. Díez I, Martínez C, Sánchez-Santos R, Ruiz JC, Frutos MD, De la Cruz F, Torres AJ, en nombre de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad y de las enfermedades metabólicas (SECO). Recomendaciones de la SECO para la práctica de la cirugía bariátrica y metabólica (Declaración de Vitoria-Gasteiz, 2015). *BMI* 2015; 5: 842-5.
6. EMA. Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviq (lorcaserin). 2013.
7. Unamuno X, Frübeck G. Lorcaserin: balancing efficacy with potential risks. *Lancet* 2018; 392: 2239-40.
8. Bohula EA, Scirica BM, Inzucchi SE, et al; CAMELLIA-TIMI 61 Steering Committee Investigators. Effect of lorcaserin on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 2269-79.
9. http://www.ispch.cl/sites/default/files/lorean_10mg.pdf. [Online]. [cited 2018 diciembre 1].
10. Benaiges D, Pedro-Botet J, Flores-Le Rouxa JA, Climenta E, Godaya Benaiges A. Pasado, presente y futuro de la farmacoterapia para la obesidad. *Clin Investig Arterioscler*. 2017; 29: 256-64.
11. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.
12. Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. *BMJ* 2002; 325:249.
13. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017; 29 (S1): S3-S14.

COMISION DE FARMACIA Y TERAPEUTICA

La AEMPS recuerda cómo conservar los medicamentos en verano

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

Referencia: MUH (FV), 15/2019

La adecuada conservación de medicamentos en verano es crucial para que estos mantengan sus características de calidad, seguridad y eficacia. La duración y las condiciones de conservación se establecen en función de los resultados de los ensayos de estabilidad a los que son sometidos antes de ser comercializados.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recuerda la importancia de tener en cuenta estas condiciones y las enmarca en cinco sencillos consejos a seguir en caso de ola de calor:

1. Leer atentamente el prospecto, donde siempre están indicadas las instrucciones de conservación de los medicamentos.
2. En aquellos medicamentos que requieran condiciones especiales de temperatura de conservación, estas aparecerán especificadas en el envase. Así existen:

- Medicamentos a conservar entre +2°C y +8°C. Estos medicamentos deben conservarse siempre en nevera.
- Medicamentos a conservar a menos de 25°C o a menos de 30°C. En estos casos, aun cuando la temperatura ambiente supere esporádicamente los 40°C, no afectará a la conservación del medicamento porque:
 - Las temperaturas superiores a 40°C en España ocurren de manera puntual y no constante durante todo el día.
 - Los lugares sugeridos para el almacenamiento de los medicamentos en el domicilio suelen ser sitios frescos y secos, por lo que la temperatura que se alcanza sería menor.
- 3. Algunas formas farmacéuticas (cremas, óvulos, supositorios,...)

son más sensibles a las elevaciones de temperatura. En estos casos, si al abrirlas su aspecto se ha modificado, no deben utilizarse.

4. Si se realizan viajes, es desaconsejable mantener los medicamentos en maleteros o habitáculos de los coches a pleno sol porque se pueden alcanzar temperaturas muy elevadas.
5. Muchos medicamentos no requieren de condiciones especiales de temperatura de conservación, pudiendo mantenerse a temperatura ambiente. Estos medicamentos han demostrado que no se degradan cuando son expuestos a temperaturas de 40°C durante seis meses.

"Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, pudiéndose realizar a través de la web www.notifica-RAM.es"



"Los ensayos clínicos son beneficiosos para los pacientes porque gracias a ellos pueden tener acceso temprano a los tratamientos más innovadores"

"Antes de prescribir codeína sería interesante conocer el polimorfismo genético para CYP2D6, porque los metabolizadores lentos no van a responder y en los ultrarrápidos es necesario vigilar el riesgo de reacciones adversas"

FARMACOVIGILANCIA

Febuxostat: no recomendado en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular

Información para profesionales sanitarios

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 17 de junio de 2019

Referencia: MUH (FV), 10/2019

El ensayo clínico (CARES) realizado en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular, muestra un aumento significativo del riesgo de mortalidad en pacientes tratados con febuxostat comparado con los pacientes tratados con alopurinol.

Se desaconseja el uso de febuxostat en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular grave (p. ej. infarto de miocardio, ictus o angina de pecho inestable), salvo en aquellos casos en los que no se pueda utilizar una terapia alternativa.

Febuxostat es un inhibidor potente y selectivo de la xantina oxidasa (XO), reduce los niveles de ácido úrico en sangre. En España se encuentran comercializados diversos medicamentos que contienen febuxostat (Adenuric® y diversos medicamentos bajo denominación genérica). Sus indicaciones autorizadas son las siguientes:

- Tratamiento de la hiperuricemia crónica en adultos en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa). Dosis recomendada de 80 mg/día.
- Prevención y el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes adultos sometidos a quimioterapia para neoplasias hematológicas malignas con un riesgo de intermedio a alto de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT). Dosis recomendada de 120 mg/día.

Estudio CARES

El ensayo clínico CARES (*Cardiovascular safety of febuxostat and*

allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities) (1) es un estudio doble ciego, aleatorizado realizado en más de 6.000 pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular (infarto de miocardio, hospitalización por angina de pecho inestable, revascularización cardíaca o cerebrovascular, ictus, hospitalización por accidente isquémico transitorio, patología vascular periférica, diabetes mellitus con evidencia de patología micro/macrovacular asociada). Su objetivo consistió en valorar el riesgo cardiovascular del tratamiento con febuxostat en relación al tratamiento con alopurinol.

Los resultados en la variable principal (acontecimientos cardiovasculares graves, compuesta por: infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, muerte cardiovascular y angina de pecho inestable que requiera revascularización coronaria urgente) del estudio no mostraron diferencias entre febuxostat y alopurinol (10,8% vs 10,4%; HR 1,03; IC 95% 0,87-1,23).

Sin embargo, la mortalidad por todas las causas fue significativamente más alta con febuxostat que con alopurinol (7.8% vs. 6.4%; HR 1.22; IC 95% 1.01-1.47) debido principalmente a la mayor mortalidad cardiovascular en el grupo de pacientes tratados con febuxostat (4.3% vs. 3.2%; HR 1.34; IC 95% 1.03-1.73). La tasa de los demás acontecimientos cardiovasculares incluidos en la variable principal fue similar en ambos grupos.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este estudio, se desaconseja el uso de febuxostat en pacientes con gota y antecedentes de patología cardiovascular grave (p. ej. infarto de miocardio, ictus o angina de pecho inestable), salvo en aquellos casos en los que no sea posible utilizar una terapia alternativa.

La información del medicamento (ficha técnica y prospecto) se actualizará próximamente para reflejar los resultados del estudio CARES e incluir recomendaciones específicas para los prescriptores.

REFERENCIAS

1. White WB, Saag KG et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1200-10.



“La medicina de precisión mejora la supervivencia en pacientes con cáncer refractario sin incrementar los gastos”.

Daratumumab (▼ Darzalex): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B

Información para profesionales sanitarios

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 27 de junio de 2019

Referencia: MUH (FV), 11/2019

Se han producido casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes tratados con daratumumab. Por ello, se recomienda:

- **Realizar serología del VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y en los pacientes actualmente en tratamiento de los que no se disponga de esta información.**
- **En caso de serología positiva del VHB, vigilar estrechamente cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus y los datos de laboratorio a criterio médico, durante el tratamiento y hasta 6 meses después de su finalización.**
- **En caso de reactivación del VHB, se suspenderá la administración daratumumab y se tomarán las medidas adecuadas.**

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal indicado, en monoterapia o en combinación según la situación del paciente, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) (consultar información detallada de las indicaciones en la ficha técnica de Darzalex).

Tras la notificación de un caso de reactivación de VHB con desenlace mortal en un ensayo clínico, se ha revisado la información disponible en relación con este riesgo. Para ello se han analizado los datos procedentes de ensayos clínicos, de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de la literatura.

Se han identificado casos de reactivación de VHB, tanto en ensayos clínicos como a través de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas. Aunque no todos fueron graves, se encontraron algunos casos con desenlace mortal. La reactivación viral generalmente ocurrió durante los 6 primeros meses de tratamiento; algunos pacientes continuaron el tratamiento con daratumumab una vez que

la infección se había controlado con tratamiento antiviral.

En casi todos los pacientes se observó la presencia de factores de riesgo previos para la reactivación del VHB (trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos previo; tratamiento inmunosupresor concomitante o previo; y pacientes procedentes de regiones con alta prevalencia de VHB).

Aunque se conoce que, tanto la inmunosupresión producida por la enfermedad de base, como por la medicación concomitante predisponen al paciente a una reactivación viral, en base a la revisión realizada, no puede descartarse una asociación entre el uso de daratumumab y la reactivación del VHB.

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

- **Realizar un cribado del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con daratumumab, así como a los pacientes**

actualmente en tratamiento de los que no se tiene esta información.

- **En caso de que la serología sea positiva, vigilar estrechamente, durante el tratamiento y hasta seis meses después de finalizar el mismo, la aparición de cualquier síntoma o signo clínico indicativo de infección activa por el VHB y monitorizar los datos de laboratorio a criterio médico. Se considerará la posibilidad de consultar a un experto en hepatitis.**
- **Suspender el tratamiento con daratumumab si se produce una reactivación del VHB, instaurando el tratamiento adecuado.**
- **La reanudación del tratamiento con daratumumab en pacientes cuya reactivación del VHB está adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.**

Estas recomendaciones serán incorporadas a la ficha técnica y prospecto de Darzalex.



“Existe una relación clara entre la cantidad de antibióticos usados en personas y animales y el desarrollo de resistencia bacteriana”.

Fingolimod (▼ Gilenya): contraindicado en mujeres embarazadas y en aquellas que no usen medidas anticonceptivas eficaces

Información para profesionales sanitarios

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 26 de julio de 2019

Referencia: MUH (FV), 13/2019

Tras la revisión de la información disponible sobre el riesgo de malformaciones congénitas asociado al uso de fingolimod:

- **Se contraindica su uso durante el embarazo y en las mujeres con capacidad de gestación que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces.**
- **Antes del inicio del tratamiento en mujeres con capacidad de gestación, se debe confirmar la ausencia de embarazo e informar a las pacientes sobre el riesgo de malformaciones congénitas y las medidas anticonceptivas a adoptar.**
- **En caso de embarazo durante el tratamiento, este debe suspenderse, realizando un seguimiento estrecho de la gestación.**

Fingolimod (Gilenya®) está indicado en monoterapia, como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa (para una información más detallada ver su ficha técnica).

Recientemente, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado los datos disponibles sobre exposición durante el embarazo y sus efectos, identificándose lo siguiente:

- La exposición intrauterina a fingolimod duplica el riesgo de aparición de malformaciones congénitas mayores en el feto con respecto a este riesgo en la población general (prevalencia estimada del 2-3%).
- Las malformaciones congénitas notificadas con mayor frecuencia han sido: malformaciones cardíacas como defectos en el septo auricular y ventricular y tetralogía de Fallot; anomalías renales y anomalías musculoesqueléticas.

Estos nuevos datos confirman que es necesario evitar el embarazo con medidas anticonceptivas eficaces en las mujeres con capacidad reproductiva. Por ello, se han establecido medidas para la prevención del embarazo en mujeres candidatas al tratamiento con fingolimod.

Las medidas adoptadas han sido las siguientes:

- **El uso de fingolimod queda contraindicado en mujeres embarazadas, así como en aquellas con capacidad de gestación que no adopten medidas anticonceptivas eficaces.**
- **Dichas medidas anticonceptivas deben adoptarse desde el inicio del tratamiento y hasta dos meses después de haber finalizado el mismo, ya que fingolimod tarda alrededor de dos meses en eliminarse del organismo.**
- **Antes de iniciar tratamiento con fingolimod en mujeres se**

deberá disponer de un test de embarazo con resultado negativo. Asimismo, se informará a las pacientes acerca del riesgo teratogénico y de la necesidad de medidas anticonceptivas eficaces.

- **En caso de que una paciente quedase embarazada durante el tratamiento con fingolimod se suspenderá inmediatamente su administración y se realizará un estrecho seguimiento de la gestación.**

El material informativo sobre seguridad de Gilenya® actualmente disponible (lista de comprobación dirigida al médico, y tarjeta informativa para el paciente) se actualizará, incluyendo una guía para todos los pacientes en tratamiento y una tarjeta dirigida específicamente a las pacientes con capacidad de gestación sobre el riesgo teratogénico y las medidas a adoptar.

Clopidogrel: interacción con ritonavir y cobicistat

Se ha demostrado una exposición significativamente menor al metabolito activo de clopidogrel y una menor inhibición plaquetaria en pacientes con VIH que reciben tratamientos antirretrovirales potenciados con ritonavir o cobicistat. Aunque la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta, se han

notificado casos de pacientes con VIH que recibían un potenciador farmacocinético del tratamiento antirretroviral, y que han experimentado acontecimientos de reoclusión después de una desobstrucción, o que han sufrido episodios de trombosis mientras recibían un tratamiento de carga con clopidogrel.

La exposición a clopidogrel y la inhibición plaquetaria media pueden disminuir con el uso concomitante de ritonavir. Por consiguiente, se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel con potenciadores farmacocinéticos del tratamiento antirretroviral.

ERRORES DE MEDICACION

Metotrexato: nuevas medidas para evitar reacciones adversas por errores en su administración

Información para profesionales sanitarios

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 18 de julio de 2019

Referencia: MUH (FV), 12/2019

Tras la revisión europea de los casos de errores de administración con metotrexato, se establecerán nuevas medidas de prevención de este riesgo. A pesar de las advertencias establecidas, se siguen produciendo casos de reacciones adversas graves, algunos de ellos mortales, como consecuencia de la administración diaria de metotrexato en lugar de semanal.

La AEMPS recuerda la importancia de informar detalladamente a los pacientes sobre la pauta de administración y, en caso de que ésta sea semanal y no diaria, valorar detenidamente si presentan dificultades para cumplir adecuadamente la pauta de administración.

Metotrexato (1) es un agente inmunosupresor utilizado para el tratamiento de diversas patologías de tipo oncológico y también de tipo inflamatorio y autoinmune. Se encuentra disponible para su administración oral y parenteral. La dosis y frecuencia de administración varía según la indicación, siendo semanal y no diaria para el tratamiento de las patologías inflamatorias y de algunas oncológicas (ver fichas técnicas de los medicamentos con metotrexato para información detallada).

En España, a lo largo de los años, se han notificado casos de errores en los que el paciente ha recibido una dosis diaria en vez de semanal, que han tenido consecuencias graves para el paciente, ocasionándole la muerte en algunos casos. La AEMPS ha informado en diversas ocasiones sobre estos errores y ha actualizado en varias ocasiones las advertencias a profesionales sanitarios y pacientes sobre este riesgo en las fichas técnicas, prospectos y envases de metotrexato de administración oral (ver notas informativas de la AEMPS: MUH (FV) 7/2016, MUH (FV) 11/2011, 2004/04).

A pesar de ello, se han seguido notificando casos de errores de administración diaria en vez de semanal. En España, el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido un total de 55 notificaciones de reacciones adversas relacionadas con estos errores, 7 de ellas con desenlace mortal de las cuales una se ha notificado recientemente.

Acaba de finalizar una revisión detallada de este tema a nivel europeo, en la que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha evaluado la información disponible, sus posibles causas, así como la necesidad de introducir nuevas medidas de

minimización de riesgos.

Las conclusiones fundamentales de esta revisión han sido las siguientes:

- Se siguen notificando casos de reacciones adversas graves, algunos con desenlace mortal, como consecuencia de la administración diaria en lugar de semanal de metotrexato. La gran mayoría de los casos se asocian con la administración oral, aunque también hay algún caso con la administración parenteral.
- Las causas de estos errores de administración pueden ser diversas y estos se pueden producir tanto en la prescripción, dispensación o en la administración por el paciente.
- Se deben introducir nuevas medidas para minimizar este riesgo, comunes para todos los países de la UE, reforzando las ya adoptadas en algunos de ellos.

En base a estas conclusiones, se reforzarán de nuevo las advertencias en la información de estos medicamentos (ficha técnica y prospecto) y se incluirán en todos los países advertencias específicas en los envases de estos medicamentos para insistir en la administración semanal de metotrexato según la patología para la que se utilice. Además, se elaborarán materiales informativos de prevención de riesgos que puedan ayudar a los profesionales sanitarios que atienden al paciente a informarle detalladamente en caso de que necesite una pauta semanal. Asimismo, se incluirá en los envases de las presentaciones orales de metotrexato una tarjeta de información para el paciente (adicional al prospecto).

Adicionalmente a estas recomendaciones, la AEMPS está valorando otras medidas, concretamente la identificación "semanal" junto al nombre en aquellos medicamentos con metotrexato que únicamente tengan indicaciones con esta pauta de administración.

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios:

- **Al iniciar un tratamiento con una pauta semanal de metotrexato:**
 - o Valorar antes de prescribir el medicamento si el paciente presenta alguna dificultad para cumplir la pauta de administración semanal y asegurar que puede seguirla correctamente.
 - o Informar al paciente detalladamente de la pauta semanal, de los riesgos de tomar el medicamento con más frecuencia y darles instrucciones claras escritas, incluyendo el día de la semana elegido para tomar el medicamento, asegurándose de que ha entendido esta información.
- **Durante el tratamiento: recordar en cada consulta y cada nueva prescripción la importancia de la administración exclusivamente semanal y de los riesgos de una frecuencia de administración mayor, confirmando que el paciente se está tomando correctamente el medicamento el día de la semana elegido.**
- **En cada dispensación en la oficina de farmacia:**
 - o Si se ha prescrito al paciente una pauta semanal, reforzar la información recordando al

paciente que el medicamento se debe administrar una vez por semana y comprobar que lo está tomando de forma correcta. En caso necesario, recomendarle que consulte con su médico.

- o **Recordar al paciente que lea detenidamente el prospecto,**

y, la información incluida en el envase del medicamento (cuando ésta esté disponible).

1. Actualmente comercializado: Administración oral: Metotrexato Cipla, Metotrexato Wyeth; administración parenteral en jeringas precargadas: Ber-

tanel, Glofer, Imeth, Methofill, Metoject, Quinux; administración parenteral en plumas precargadas: Metoject Pen, Nordimet; administración parenteral/ solución inyectable: Metotrexato Accord, Metotrexato Pfizer, Metotrexato Wyeth

Visado de inspección para medicamentos urgentes

Características del error

Hace unos años se tuvo conocimiento, a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Especializada, de un error de medicación producido por interrupción del tratamiento antiagregante, PLAVIX 75 mg (principio activo: clopidogrel) tras el alta hospitalaria. En este caso se ha requerido intervención para mantener la vida del paciente. El caso fue el siguiente:

Paciente que se le da el alta hospitalaria desde cardiología tras implante de stent farmacoactivo. Se le entrega el informe clínico y la receta de clopidogrel ya que en el hospital se le indica la necesidad de tratamiento con clopidogrel durante un año. La paciente no lo ha tomado ya que, según refiere, no ha conseguido el visado de la receta por parte de la inspección, pues tardaban 11 días. A los 9 días después del alta, acude a urgencias del hospital por síndrome coronario agudo por trombosis del stent, que requirió angioplastia con stent e ingreso hospitalario.

Es importante recordar que existen Instrucciones del Servicio Madrileño de Salud relacionadas con la continuidad de tratamiento farmacológico al alta (Resolución de la Viceconsejería de Asistencia Sanitaria por la que se dictan instrucciones para mejorar la continuidad asistencial del tratamiento farmacológico entre Atención Primaria y Hospitalaria. Año 2008). En ellas se indica que, para pacientes ingresados en el hospital se deberá hacer entrega de la primera prescripción en receta médica oficial junto con el informe. El médico de atención primaria deberá conciliar la medicación para mejorar la seguridad del tratamiento, la adherencia al mismo y la comprensión por parte del paciente. En

casos de pacientes atendidos en urgencias se facilitará el tratamiento adecuado en cantidad suficiente para que el paciente mantenga su tratamiento hasta que pueda contactar con su médico de familia.

Recomendaciones

1. Para mejorar la adherencia al tratamiento en los pacientes que precisan un medicamento con visado de inspección y de esta forma disminuir los posibles reingresos y la morbilidad asociada a la no adherencia del tratamiento, se propone proporcionar al alta, además del informe y la receta, la medicación de visado de inspección para siete días y para 48 horas para el resto de medicación.
2. En estos casos, en los que se prescribe un medicamento de visado, es fundamental informar al paciente de los trámites necesarios a realizar para conseguir la autorización del tratamiento en el menor plazo de tiempo posible.

Agentes antitrombóticos

Características del error

Hemos tenido conocimiento, durante el periodo del 1 al 24 septiembre de 2018, de 18 errores de medicación, que han sido notificados por diferentes unidades funcionales de gestión de riesgos, con medicamentos antitrombóticos. En dos casos hubo consecuencias para el paciente por sobredosificación del tratamiento. Los casos fueron los siguientes:

1. Paciente de 64 años, en tratamiento anticoagulante oral con Sintrom® 4 mg que presenta sobredosificación continuada presentando un INR de 8, por administración incorrecta de las pautas indicadas.

2. Paciente, en tratamiento anticoagulante oral con Sintrom®, se va de vacaciones y allí no comprueban que el paciente no tiene la misma pauta del año anterior. Casi doblan la pauta semanal (de 5,5 a 8,5 mg). En el siguiente control el paciente presenta INR de 8. Necesitó acudir a urgencias del hospital local donde pautan Vit. K.

El 7 de septiembre la AEMPS emitió una Nota de Seguridad (Nota de Seguridad de la AEMPS PS 16/2018: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/productosSanitarios/seguridad/2018/NI-PS_16-2018-CoaguChek.htm) donde informaba de que "con determinados lotes de tiras reactivas CoaguChek... se han observado desviaciones en los valores elevados de INR superiores a 4,5 por lo que en

estos casos, los resultados deben verificarse frente a un método de laboratorio".

laborio".

Posteriormente, día 21 de septiembre, hemos tenido conocimiento, a través de una unidad funcional de gestión de riesgos de atención primaria, de tres incidentes, en relación a este tema, donde comunican también desviaciones en valores inferiores a 4,5.

Recomendaciones

- Informar al paciente y/o al cuidador principal, de la pauta actualizada del tratamiento anticoagulante y comprobar que lo ha entendido, así como hacerle ver la importancia de mantener el INR dentro del rango adecuado para pacientes anticoagulados y así evitar consecuencias que pueden ser graves.

- La AEMPS recomienda en la Nota de Seguridad:
 - o A los Profesionales sanitarios de centros sanitarios: Si en su centro utilizan tiras reactivas CoaguChek, de las referencias y lotes indicados anteriormente, tenga en cuenta que los valores obtenidos de INR superiores a 4,5 deben verificarse con un método de laboratorio. Contacte

con los pacientes que estén utilizando los medidores CoaguChek en su domicilio para compartir con ellos esta información, facilítele la nota de aviso de la empresa destinada a pacientes, y recuérdelos que si obtienen valores de INR superiores a 4,5 deben comunicárselo.

- o A las Oficinas de farmacia: Si en su establecimiento han vendi-

do tiras reactivas CoaguChek a pacientes, intente identificarlos para compartir con ellos esta información, y recordarles que acudan a su médico en caso de obtener valores de INR por encima de 4,5. Informe en el mismo sentido a los pacientes cuando les dispense estas tiras.

SEGURIDAD DEL PACIENTE

Compromiso por la calidad de las sociedades científicas en España

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

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

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

Sociedad Española de Reumatología

RECOMIENDA

1. No usar dos o más antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de manera simultánea ya que no incrementa la eficacia y sí la toxicidad.
2. No utilizar sustancias terapéuticas inyectables a nivel local para el dolor lumbar inespecífico.
3. El lavado artroscópico con desbridamiento no está indicado en los pacientes con artrosis de rodilla salvo clara historia de bloqueo mecánico.
4. No se debe utilizar ni la QUS (ultrasonometría cuantitativa) ni la radiografía simple para el diagnóstico de la osteoporosis.
5. No se recomienda la práctica de TAC ni de RMN en la cervicalgia o lumbalgia inespecíficas sin signos de alarma.



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

PRODUCTOS SANITARIOS

Puesta en marcha del portal de notificación electrónica de incidentes con productos sanitarios

La AEMPS pone a disposición de los profesionales sanitarios y pacientes el portal electrónico NotificaPS, mediante el cual pueden notificar los incidentes con productos sanitarios al Sistema de

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) pone en marcha el portal NotificaPS que permitirá la notificación electrónica de incidentes con productos sanitarios por los profesionales sanitarios y los pacientes.

La implementación del portal NotificaPS facilitará la notificación de incidentes graves por parte de los profesionales sanitarios y habilitará una vía directa para los usuarios y pacientes. Igualmente, a través del portal NotificaPS se mejorará la accesibilidad a la información por las Comunidades Autónomas.

Un incidente es cualquier fallo o problema que haya tenido lugar con un producto sanitario, durante su uso o posteriormente, y que pueda o haya podido tener consecuencias graves para la salud.

¿Por qué es importante notificar?

Las comunicaciones de incidentes constituyen un elemento esencial para permitir un mejor conocimiento del funcionamiento de los productos sanitarios en su uso habitual, e identificar señales que hagan sospechar de la existencia de problemas con un producto sanitario. Esto permitirá investigar estas señales y adoptar las medidas necesarias para disminuir el riesgo asociado a su uso.

Hay que tener en cuenta que los productos sanitarios y las tecnologías en las que se utilizan no están exentos de riesgos y pueden ocasionar efectos secundarios sin que los mismos supongan un fallo del producto. El disponer de un mayor número de notificaciones puede permitir la asociación de incidentes con un determinado producto, la valoración de la repercusión de los hechos y la disposición rápida de las medidas correctoras pertinentes.

¿Cuáles son las características del portal NotificaPS para la notificación de incidentes?

- Presenta dos tipos de formularios electrónicos: uno para pacientes o usuarios y otro para profesionales sanitarios.
- Contiene enlaces a textos explicativos para facilitar la notificación de incidentes.
- Una vez completado el formulario, es enviado automáticamente al punto de vigilancia de productos sanitarios de la Comunidad Autónoma del notificador, para su validación y posterior remisión al Área de Vigilancia de Productos Sanitarios de la AEMPS.

Los profesionales sanitarios y pacientes podrán acceder a este portal desde la página web de la AEMPS: <https://notificaps.aemps.es/enviotelematico/>

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

