

## :: ÍNDICE ::

# *Ajuste de dosis de los antiinflamatorios no esteroideos de acuerdo con el genotipo de CYP2C9*

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



### EDITORIAL

- Nostalgia de las sesiones clínicas

### ARTÍCULO

- Ajuste de dosis de los antiinflamatorios no esteroideos de acuerdo con el genotipo de CYP2C9

### ENSAYOS CLÍNICOS

- La “deprescripción” en pacientes ancianos

### USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

- Coste-efectividad de la monitorización terapéutica de los niveles de imatinib en la leucemia mieloide crónica

### FARMACOVIGILANCIA

- Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa
- La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19
- Resistencia bacteriana y COVID-19: recomendaciones del PRAN para el uso prudente de los antibióticos durante la pandemia

### ERRORES DE MEDICACIÓN

- Trisenox (tríoóxido de arsénico): riesgo de errores de dosificación debido a la comercialización de una nueva formulación - Sulfato de magnesio

### INVESTIGACIÓN

- Telefarmacia: Herramienta de apoyo a la investigación en tiempos del COVID-19

### 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<sup>a</sup> 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

#### SECRETARIA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

Ana del Río Moreno

Rebeca Manzanares López

#### DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y SECRETARÍA:

María Fagoaga Torija

#### SERVICIO DE FARMACIA:

#### JEFE DEL SERVICIO:

Alberto Morell Baladrón

#### FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda

Amparo Ibáñez Zurriaga

Concepción Martínez Nieto.

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Iciar Cañamares Orbis

#### DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga

Infarmex/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

## Nostalgia de las sesiones clínicas

La Sesión Clínica General “Dr. Jesús Hurtado” es el centro neurálgico de La Princesa. No es baladí tildar de esencial esta actividad, que articula los tres pilares que sustentan los 150 años de historia de nuestro hospital: la tarea asistencial, la formación de estudiantes de medicina y residentes y la investigación básico-clínica. Sostengo que, sin sesiones clínicas generales que proporcionan cohesión entre las distintas especialidades médicas, nuestro que hacer sanitario corre el peligro de convertirse en rutina. Tengo nostalgia de las sesiones clínicas generales porque añoro la presentación del caso clínico por un inquieto residente que ha pasado horas preparándolo. Porque echo de menos el análisis de la casuística de una enfermedad. Porque me gusta disfrutar de la didáctica presentación de los ponentes. Porque en la discusión, muchas veces acalorada, veo reflejado el pensamiento crítico y el razonamiento en torno a un problema médico.

El parón que ha sufrido tan noble y formativa actividad, debido al acoso de un maligno virus que nos ha metido el miedo en el cuerpo, tendría que terminarse con el resurgimiento con nuevos bríos de la Sesión Clínica General “Dr. Jesús Hurtado”. Imagino que ahora que ya se ha amortiguado este desenfreno viriásico, el doctor Fernando Moldenhauer ya estará organizando el calendario de la nueva etapa que se avecina.

No hace mucho el profesor Julio Ancochea me pidió que escribiera un comentario sobre la “Razón de ser de las sesiones clínicas”, que se publicó en la revista “A todo pulmón” (ATP), editada por Ediciones Mayo. Con este atractivo título, ATP refleja la actualidad en salud respiratoria. En este comentario analizaba la necesidad de organizar sesiones clínicas generales y no solo en los hospitales sino también en centros de salud que colaboran con la docencia de las facultades de medicina. Y apuntaba que las sesiones clínicas generales, que habían venido a menos en algunos hospitales otrora punteros en esta actividad, en algunos habían ido a más, caso de La Princesa. Además, recientemente las sesiones clínicas generales se graban y se difunden en soporte informático, lo que facilita el acceso a las mismas de residentes, estudiantes de medicina y profesionales sanitarios en general.

Los distintos servicios organizan sus propias sesiones clínicas en temáticas relacionadas con su especialidad. Desde esa experiencia, cabe preguntarse si un residente de oftalmología, farmacología clínica, digestivo, cardiología o urología necesita para su formación conocer la problemática de otras especialidades. Quizás esta formación se adquiera en las rotaciones por otros servicios, estipuladas en el programa de formación de otras especialidades. Otro tanto cabe afirmar del estudiante de medicina, que rota por varios servicios. O de los especialistas, que dominan una parcela del saber médico. Sin embargo, creo que no se trata solo de adquirir nuevos conocimientos, de estar al día en los avances farmacoterápicos o diagnósticos o de conocer la enfermedad vista desde ópticas distintas. La sesión clínica general semanal es algo más.

Existe un hilo conductor que, imperceptiblemente, hace que una institución compleja como el hospital, funcione como un todo. El hospital no es un conglomerado de especialidades médicas y quirúrgicas que funcionan a su aire. Y el paciente tampoco es un conjunto de células, tejidos, órganos y sistemas que funcionan a su aire. Ambos, hospital y paciente, forman un todo cuya complejidad ha hecho que las fraccionemos artificialmente en áreas o sectores para poder abarcar el conocimiento acumulado. Cabe preguntarse si el hematólogo puede funcionar sin hablar con el dermatólogo de una dermatitis producida por citarabina, pongo por caso. Y si puede el endocrinólogo prescindir del cirujano vascular que debe sopesar la estrategia terapéutica que ha de seguirse en un paciente con una polineuropatía periférica dolorosa de origen diabético. Qué decir del cardiólogo hemodinamista: ¿tiene que trabajar a espaldas del cirujano cardiovascular o de los radiólogos intervencionistas? Algo parecido ocurre con el cuerpo humano. El corazón “habla” con prácticamente cada célula; y muchos tejidos y células se comunican constantemente con el corazón para pedirle que bombee más sangre oxigenada a un tejido isquémico determinado.

Dicho esto, solo me queda añadir un apunte semifilosófico derivado de mi experiencia como oyente en las sesiones clínicas generales primero de la Fundación

Jiménez Díaz, luego del Hospital La Paz y, en los últimos 25 años, de La Princesa. El motor que ha mantenido firme mi convicción de la importancia de esta actividad ha sido mi condición de médico primero, y en segundo lugar, la curiosidad. La condición de ser médico me ha empujado siempre a intentar comprender la enfermedad, sus causas, su patogenia y por ende, su tratamiento. He querido saber de primera mano el momento y el por qué de incorporar en La Princesa una nueva técnica quirúrgica o método diagnóstico, así como la evolución con los años de estos procedimientos. Esto solo podía lograrlo leyendo la cada vez más extensa literatura o más sencillamente, aprovechando el esfuerzo encomiable de los residentes ponentes para hacer

una buena presentación, que deje en buen lugar a su Servicio y a sus compañeros y sirva a los asistentes para ponerse al día, en una hora, en un determinado problema médico. Y la curiosidad es inherente al ser humano que, con el continuo ejercicio del pensamiento crítico y el razonamiento, busca conocer la naturaleza de las cosas, el oculto misterio de la enfermedad de Alzheimer o la maravillosa victoria del imatinib sobre la otrora mortal, en pocos meses, leucemia mielóide crónica.

Confieso sentir añoranza de las Sesiones Clínicas Generales "Doctor Jesús Hurtado" de mi hospital, La Princesa. Una nostalgia que Rosalía de Castro transmitía con su "morriña" por su tierra gallega, en magníficos y líricos versos: <<Adiós, ríos; adiós fuentes /

adiós, arroyos pequeños; / adiós, vista de mis ojos: / no sé cuándo nos veremos.>> O en este otro más sombrío poema: <<Cando pensó que te fuches, / negra sombra que me asombra, / ó pé dos meus cabezales / tornas facéndome mofa.>>

Doctor Fernando Moldenbauer, vuelvan pronto las Sesiones Clínicas Generales "Dr. Jesús Hurtado" para que la nostalgia, la "morriña" la "saudade" dejen de anidar en nuestros corazones.

Antonio G. GARCÍA  
Catedrático emérito de la UAM  
Presidente de la Fundación Teófilo  
Hernando

## ARTÍCULO

### ***Ajuste de dosis de los antiinflamatorios no esteroideos de acuerdo con el genotipo de CYP2C9***

Actualización de marzo de 2020 de la guía clínica del CPIC  
(Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium).

Alicia RAMÍREZ DE CARTAGENA, Pablo ZUBIAUR, Marcos NAVARES, Paula SORIA, Francisco ABAD SANTOS  
Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son uno de los grupos de fármacos más usados a nivel mundial, constituyendo en España uno de los 15 grupos de medicamentos más consumidos [1]. Constituido por más de 40 compuestos distintos, su actividad analgésica, antiinflamatoria y antihipertensiva, así como su falta de potencial adictivo, les convierte en un compuesto ideal para el tratamiento de múltiples entidades clínicas, tanto a corto como a largo plazo.

Sin embargo, sus efectos adversos (hemorragia gastrointestinal, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca o enfermedad renal) son responsables de casi el 12% de los ingresos hospitalarios por este motivo [2] siendo la mayoría dosis-dependientes. Muchos están relacionados con su principal modo de acción, la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas mediante efecto sobre la ciclooxigenasa (COX); la mayoría de ellos son no selectivos de ambas isoformas (COX-1 y COX-2), otros como

los coxib son selectivos de la COX-2 y presentan un menor riesgo de hemorragia digestiva pero una mayor incidencia de eventos vasculares graves [3].

Los AINEs se metabolizan principalmente por la isoforma del citocromo P450 (CYP) CYP2C9. La evidencia científica actual sobre el polimorfismo de CYP2C9, y su asociación con la variabilidad farmacocinética, ha permitido al Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética Clínica (CPIC) publicar una guía sobre los AINEs y el ajuste de dosis en función del genotipo metabolizador de este citocromo [4]. El gen CYP2C9 se localiza en el cromosoma 10 y es altamente polimórfico, con al menos 61 variantes alélicas y múltiples subalelos. Además, su frecuencia alélica varía geográfica, racial y étnicamente. Por otro lado, algunos AINEs se metabolizan por CYP2C8 (diclofenaco, piroxicam e ibuprofeno), cuyo polimorfismo también es relevante y puede afectar a su biodisponibilidad ya que el alelo CYP2C9\*2 se en-

cuentra en desequilibrio de ligamiento con el alelo CYP2C8\*3. El aumento de la biodisponibilidad de los AINEs puede comprometer su perfil de seguridad. Para fármacos con vida media larga o muy larga (por ejemplo, piroxicam), el riesgo de toxicidad en pacientes con metabolismo reducido se ve incrementado.

En la Tabla 1 se describen los polimorfismos más relevantes para la población española por su prevalencia y/o impacto funcional: CYP2C9\*2 (rs1799853, 12,7%), \*3 (rs1057910, 7,6%), \*5 (rs28371686, 0,02%), \*8 (rs9332094, 0,18%), \*11 (rs28371685, 0,16%). Los alelos \*2, \*5, \*8 y \*11 codifican para una enzima de actividad reducida por lo que se les asigna un índice de actividad de 0,5. El alelo \*3 implica un cambio de nucleótido, que se traduce en cambio de aminoácido (Ile359Leu), lo que se manifiesta como pérdida de función de la enzima (índice de actividad de 0).

**Tabla 1. Asignación del fenotipo metabolizador de CYP2C9 de acuerdo con los polimorfismos genotipados en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa.**

CYP2C9		
Fenotipo Normal (NM)		
AS=2,0	*1/*1	2 alelos de función normal
Fenotipo Intermedio (IM)		
AS=1,5	*1/*2, *1/*5, 1/*8, *1/*11	1 alelo de función normal + 1 alelo de reducción de función
AS=1,0	*1/*3, *2/*2, *2/*5, *2/*8, *2/*11, *5/*5, *5/*8, *5/*11, *8/*8, *8/11, *11/11	1 alelo de función normal + 1 alelo de pérdida de función o 2 alelos de función reducida
Fenotipo Lento (PM)		
AS=0,5	*2/*3, *3/*5, 3/*8, *3/*11	1 alelo de reducción de función + 1 alelo de pérdida de función
AS=0	*3/*3	2 alelos de pérdida de función

Cada individuo hereda un alelo de cada progenitor (dos en total). Se clasifica la actividad funcional de cada alelo en un rango de 0 a 1: 0 (pérdida de función), 0,5 (reducción de función) y 1 (función normal); las actividades individuales alélicas se suman para calcular la puntuación de actividad (AS, del inglés activity score). Así, aquellos con una puntuación de 2 serán clasificados

como metabolizadores normales (NM), con puntuaciones entre 1-1,5 serán metabolizadores intermedios (IM) y metabolizadores lentos (PM) los que obtengan un AS de 0-0,5 (ver Tabla 1).

En la Tabla 2 se describen las recomendaciones del CPIC de ajuste de dosis de inicio de los AINEs en función del fenotipo de CYP2C9. Las recomendaciones generales afectan a ibuprofe-

no y lornoxicam, de vida media corta o media. Para meloxicam, de vida media larga y para piroxicam y tenoxicam, de vida media muy larga, se muestran recomendaciones específicas en función del fenotipo de CYP2C9. En cualquier caso, se recomienda pautar la mínima dosis efectiva durante el menor período de tiempo posible.

**Tabla 2. Recomendación de dosis de inicio de AINEs de acuerdo con el fenotipo metabolizador de CYP2C9**

CYP2C9			
Fenotipo	AS	Implicación	Recomendación terapéutica
NM	2,0	Actividad enzimática normal	Dosis estándar <sup>1</sup>
IM	1,5	Ligera reducción de la actividad enzimática	
IM	1,0	Moderada reducción de la actividad enzimática	Dosis reducida o tratamiento alternativo <sup>2</sup> (ver meloxicam <sup>3</sup> , piroxicam y tenoxicam <sup>4</sup> )
PM	0,5-0	Reducción significativa de la actividad enzimática	

**Dosis estándar<sup>1</sup>:** comenzar con la dosis de inicio estándar según la ficha técnica.

**Dosis reducida o tratamiento alternativo<sup>2</sup>:**

**IM (AS=1,0):**

1. Comenzar con la dosis menor recomendada y después escalarla hasta alcanzar el efecto terapéutico vigilando la aparición de efectos adversos (au-

mento de tensión arterial o alteración de la función renal).

2. Ibuprofeno: tener precaución en los individuos portadores del alelo CYP2C9\*2, pueden ser portadores del alelo CYP2C8\*3 y sufrir una disminución del metabolismo aumentando la exposición al fármaco.

**PM (AS=0): dos opciones:**

1. Comenzar con el 25-50% de la dosis mínima inicial recomendada y, tras alcanzar el estado de equilibrio, ir escalando paulatinamente hasta alcanzar el efecto terapéutico o el 25-50% de la dosis máxima recomendada, vigilando la aparición de efectos adversos.

2. Elegir otro fármaco que no sea metabolizado o afectado por los polimorfismos del CYP2C9 (ácido acetil salicílico, ketorolaco, naproxeno).

**Meloxicam<sup>3</sup>:** dos opciones:

1. Comience con el 50% de la dosis mínima inicial recomendada y a los 7 días empezar a escalar la dosis hasta alcanzar el efecto terapéutico, vigilando la aparición de efectos adversos.

2. Prescribir otro fármaco con una vida media más corta o que no sea metabolizado o afectado por los polimorfismos del CYP2C9.

**Piroxicam, tenoxicam<sup>4</sup>:** elegir otro fármaco con una vida media más corta o que no sea metabolizado o afectado por los polimorfismos del CYP2C9.

### Recomendaciones adicionales

- La farmacocinética de otros AINEs como aceclofenaco, diclofenaco, ácido acetil salicílico, indometacina, metamizol, nabumetona, celecoxib, ketoprofeno, desketoprofeno o naproxeno no se ve muy influenciada por los polimorfismos del CYP2C9 y, además, no existe suficiente evidencia para hacer recomendaciones terapéuticas en una guía clínica.
- Respecto a los niños, aunque los estudios son escasos, se sabe que la madurez enzimática es completa desde la infancia por lo que podrían extrapolarse las recomendaciones de los adultos a los adolescentes e incluso a los niños, con una estrecha monitorización.
- Aparte del genotipo del CYP2C9, no debería prescribirse AINEs a los pacientes con mayor riesgo

de sufrir eventos cardiovasculares o gastrointestinales. Además, deben usarse con precaución en personas mayores (la acción enzimática de CYP2C9 se reduce con la edad), en hepatópatas, y en aquellos con tratamiento antiagregante o anticoagulante (aumenta el riesgo de hemorragias) o con fármacos antihipertensivos (se reduce el efecto hipotensor).

### REFERENCIAS

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en España durante el periodo 2013-2016 [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiinflamatorios-AINEs-periodo-2013-2016.pdf>.
2. Solomon D. Nonselective NSAIDs: Overview of adverse effects. [Internet]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/nonselective-nsaids-overview-of-adverse-effects?search=Nonselective%20NSAIDs:%20Overview%20of%20adverse%20effect&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/nonselective-nsaids-overview-of-adverse-effects?search=Nonselective%20NSAIDs:%20Overview%20of%20adverse%20effect&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
3. Aranguren-Ruiz I. Consideraciones de Seguridad de los AINE. Bol. Inf. Farmacoter. Navar. [Internet]. 24:2 (2016). Available from: [https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/CFA8CDF9-77DA-47BD-8B0B-7C961EFF550B/358992/Bit\\_v24n2.pdf](https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/CFA8CDF9-77DA-47BD-8B0B-7C961EFF550B/358992/Bit_v24n2.pdf).
4. Theken KN, Lee CR, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Clin. Pharmacol. Ther. [Internet]. (2020). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1830>.

## ENSAYOS CLÍNICOS

### La “deprescripción” en pacientes ancianos

Inés ABAD MARTÍNEZ

Estudiante de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Los pacientes mayores que se encuentran en la última etapa de su vida frecuentemente reciben numerosos medicamentos. Esta polimedición es muchas veces fútil e inadecuada, afectando a la calidad de vida del paciente, además de suponer un gasto para el sistema sanitario. En este estudio, se exploró el efecto de la “deprescripción” o retirada supervisada de fármacos inapropiados en pacientes delicados de edad avanzada. Para ello se utilizó el método STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy), una herramienta reciente que permite la interrupción segura de medicamentos basándose en 27 criterios.

Los asilos de ancianos concentran una gran parte de las medicaciones prescritas. Muchos de los residentes de los mismos tienen una corta esperanza de vida, por lo que los beneficios de su medicación son imperceptibles. La polifarmacia supone una carga física y emocional para el paciente y se asocia fuertemente con un aumento en el riesgo de eventos adversos por medicamentos, siendo contraproducente.

La calidad de vida de los residentes de los asilos podría mejorar si el coste de los fármacos aparentemente fútiles fuera invertido en otras terapias o programas, como los cuidados paliativos o las actividades sociales de estas residencias. Esto es muy relevante en los pacientes de edad avanzada, en los que la esperanza de vida es corta, por lo que debe prevalecer la calidad de vida frente a alcanzar un buen control de la enfermedad. Es por este motivo que se sugiere la revisión de la medicación del paciente antes de su ingreso en el asilo, con la posibilidad de “deprescripción” o retirada de medicamentos inapropiados sin comprometer la seguridad o el bienestar del paciente. Este proceso no es costoso ya que muchos de los ancianos que se incorporan a los asilos proceden directamente de un ingreso hospitalario.

Con la intención de orientar a los médicos clínicos en la deprescripción de medicamentos, se han desarrollado recientemente los criterios STOPPFrail. Esta herramienta es aplicable en pacientes mayores de 64 años que cumplen las siguientes condiciones:

- enfermedad irreversible en su etapa final,
- mal pronóstico de supervivencia en el próximo año,
- discapacidad funcional grave y/o discapacidad cognitiva grave,
- el control de los síntomas es prioritario frente a la prevención de la progresión de la enfermedad.

En la toma de decisiones de deprescripción o deprescripción se recomienda considerar las dificultades de la administración, el cumplimiento y la adherencia al tratamiento, así como las complicaciones en la monitorización de los efectos de la medicación. Los criterios STOPPFrail se componen de 27 marcadores divididos en 10 secciones: sección general, sistema cardiovascular, sistema de la coagulación, sistema nervioso central, sistema gastrointestinal, sistema respiratorio, sistema musculoesquelético, sistema urogenital, sistema endocrino y sección miscelánea (Tabla 1). La deprescripción siguiendo los criterios STOPPFrail ha demostrado fiabilidad significativa entre distintos especialistas médicos.

Tabla 1: Criterios STOPPfrail de prescripciones potencialmente inapropiadas.

<b>Sección A: General</b>	<p><b>A1:</b> Cualquier medicamento que el paciente reiteradamente no pueda tomar o tolerar a pesar de la educación adecuada y de haber probado todas las formas farmacéuticas posibles.</p> <p><b>A2:</b> Cualquier medicamento sin una indicación clínica clara.</p>
<b>Sección B: Sistema cardiovascular</b>	<p><b>B1: Hipolipemiantes</b> (estatinas, ezetimiba, secuestradores de ácidos biliares, fibratos, ácido nicotínico y acipimox). Estos medicamentos son beneficiosos a largo plazo. A corto plazo, el riesgo de eventos adversos supera los potenciales beneficios.</p> <p><b>B2: <math>\alpha</math>-bloqueantes antihipertensivos.</b> En estos pacientes no es necesario un control estricto de la tensión arterial. Los <math>\alpha</math>-bloqueantes pueden producir vasodilatación marcada que derive en hipotensión ortostática, caídas y lesiones.</p>
<b>Sección C: Sistema de la coagulación</b>	<p><b>C1: Antiagregantes.</b> Evitar su uso en la prevención cardiovascular primaria (a diferencia de la secundaria), pues no existen evidencias.</p>
<b>Sección D: Sistema nervioso central</b>	<p><b>D1: Antipsicóticos/neurolépticos.</b> Intentar reducir la dosis y suspender gradualmente estos medicamentos en pacientes que los lleven tomando más de 12 semanas y no presenten Síntomas Conductuales y Psicológicos de las Demencias (SCPD).</p> <p><b>D2: Memantina.</b> Suspender y monitorizar en pacientes con demencia moderada a severa, excepto si la memantina ha mejorado claramente los SCPD.</p>
<b>Sección E: Sistema gastrointestinal</b>	<p><b>E1: Inhibidores de la bomba de protones.</b> Inhibidores de la bomba de protones a dosis terapéutica completa <math>\geq 8/52</math> semanas, excepto si hay síntomas dispépticos persistentes a dosis de mantenimiento menores.</p> <p><b>E2: Antihistamínicos H2.</b> Antihistamínicos H2 a dosis terapéutica completa <math>\geq 8/52</math> semanas, excepto si hay síntomas dispépticos persistentes a dosis de mantenimiento menores.</p> <p><b>E3: Antiespasmódicos gastrointestinales.</b> Evitar la prescripción diaria regular de agentes antiespasmódicos, excepto si el paciente tiene recaídas frecuentes de síntomas cólicos por el alto riesgo de efectos secundarios de los anticolinérgicos.</p>
<b>Sección F: Sistema respiratorio</b>	<p><b>F1: Teofilina.</b> Presenta un índice terapéutico estrecho que requiere monitorizar los niveles séricos y además interactúa con otros medicamentos prescritos comúnmente aumentando el riesgo de efectos adversos.</p> <p><b>F2: Antagonistas de leucotrienos (montelukast, zafirlukast).</b> Estos medicamentos no han demostrado eficacia en la EPOC y solo están indicados en el asma.</p>
<b>Sección G: Sistema musculoesquelético</b>	<p><b>G1: Suplementos de calcio.</b> Poca probabilidad de que produzcan beneficios a corto plazo.</p> <p><b>G2: Antirresortivos o anabólicos para la OSTEOPOROSIS (bifosfonatos, estroncio, teriparatida, denosumab).</b></p> <p><b>G3: Moduladores selectivos del receptor de estrógenos para la osteoporosis.</b> Beneficios poco probables en un año; aumento del riesgo de reacciones adversas a corto y medio plazo, especialmente tromboembolismo venoso e ictus.</p> <p><b>G4: AINEs orales a largo plazo.</b> Aumento del riesgo de efectos adversos (úlceras pépticas, hemorragias, exacerbación de insuficiencia cardíaca, etc.) cuando son administrados regularmente durante 2 meses o más.</p> <p><b>G5: Esteroides orales a largo plazo.</b> Aumento del riesgo de efectos adversos (úlceras pépticas, etc.) cuando son administrados regularmente durante 2 meses o más. Considerar una reducción de la dosis prudente o discontinuación.</p>
<b>Sección H: Sistema urogenital</b>	<p><b>H1: Inhibidores de la 5-<math>\alpha</math>-reductasa.</b> Sin beneficios en sondajes vesicales prolongados.</p> <p><b>H2: <math>\alpha</math>-bloqueantes.</b> Sin beneficios en sondajes vesicales prolongados.</p> <p><b>H3: Antagonistas muscarínicos.</b> Sin beneficios en sondajes vesicales prolongados, excepto en pacientes con antecedentes claros de hiperactividad dolorosa del detrusor.</p>
<b>Sección I: Sistema endocrino</b>	<p><b>I1: Antidiabéticos orales.</b> Procurar la monoterapia. Objetivo de HbA1c <math>&lt; 8\%/64</math> mmol/mol. El control estricto de la glucemia es innecesario.</p> <p><b>I2: Inhibidores de la ECA para diabetes.</b> Suspender cuando hayan sido prescritos solo para prevención y tratamiento de la nefropatía diabética. No existe evidencia de un beneficio claro en personas ancianas delicadas con pronóstico de supervivencia bajo.</p> <p><b>I3: Antagonistas del receptor de angiotensina II.</b> Suspender cuando hayan sido prescritos solo para prevención y tratamiento de la nefropatía diabética. No existe evidencia de un beneficio claro en personas ancianas delicadas con pronóstico de supervivencia bajo.</p> <p><b>I4: Estrógenos sistémicos para los síntomas de la menopausia.</b> Aumentan el riesgo de ictus y tromboembolismo venoso. Suspender y considerar su recomendación solo si hay recurrencia de síntomas.</p>
<b>Sección J: Miscelánea</b>	<p><b>J1: Complementos multivitamínicos.</b> Suspender cuando hayan sido prescritos para profilaxis más que para tratamiento.</p> <p><b>J2: Otros suplementos nutricionales.</b> Suspender cuando hayan sido prescritos para profilaxis más que para tratamiento.</p> <p><b>J3: Antibióticos profilácticos.</b> No existe evidencia firme en la prevención de celulitis recurrente o infecciones del tracto urinario.</p>

**Ensayo clínico**

El estudio publicado por Curtin et al (2020) pretende comparar si los criterios STOPPFrail pueden reducir el número de medicaciones tomadas por ancianos que ingresan en asilos directamente tras una estancia hospitalaria, frente a aquellos pacientes que proceden de asistencia en farmacias exclusivamente. También se evalúa el efecto de la intervención sobre: ingresos hospitalarios no programados, caídas, fracturas, prescripción de antipsicóticos, costes mensuales de la medicación, calidad de vida y mortalidad.

Se realizó un ensayo abierto aleatorizado paralelo en dos grupos de pacientes, en dos hospitales de agudos de la ciudad de Cork (Irlanda). Todos los pacientes recibieron asistencia por un farmacéutico y un médico de hospital, y fueron aleatorizados para establecer aquellos que obtendrían deprescripción individualizada guiada por los criterios STOPPFrail. El ensayo fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación Clínica local y fue registrado en ClinicalTrials.gov (NCT03501108).

Los **criterios de inclusión** de los pacientes fueron los siguientes:

- Adultos hospitalizados mayores de 74 años, ingresados desde la comunidad por una enfermedad aguda médica o quirúrgica.
- Que no puedan volver a casa para

vivir independientemente y requieran acceder a un asilo.

- Que tengan prescritos cinco o más medicamentos a largo plazo.
- Que fueran definidos como “pacientes gravemente delicados” por la Escala de Fragilidad Clínica (CFS), con una puntuación de 7 o más.
- Que el médico correspondiente afirmase que “no se sorprendería si el paciente muriera en los próximos 12 meses”.

Fueron excluidos los pacientes que no proporcionarían el consentimiento informado ellos mismos o sus representantes en caso de incapacidad cognitiva, considerándose como tal los pacientes con diagnóstico de demencia o una puntuación inferior a 24 en la escala Mini-Mental Status Examination.

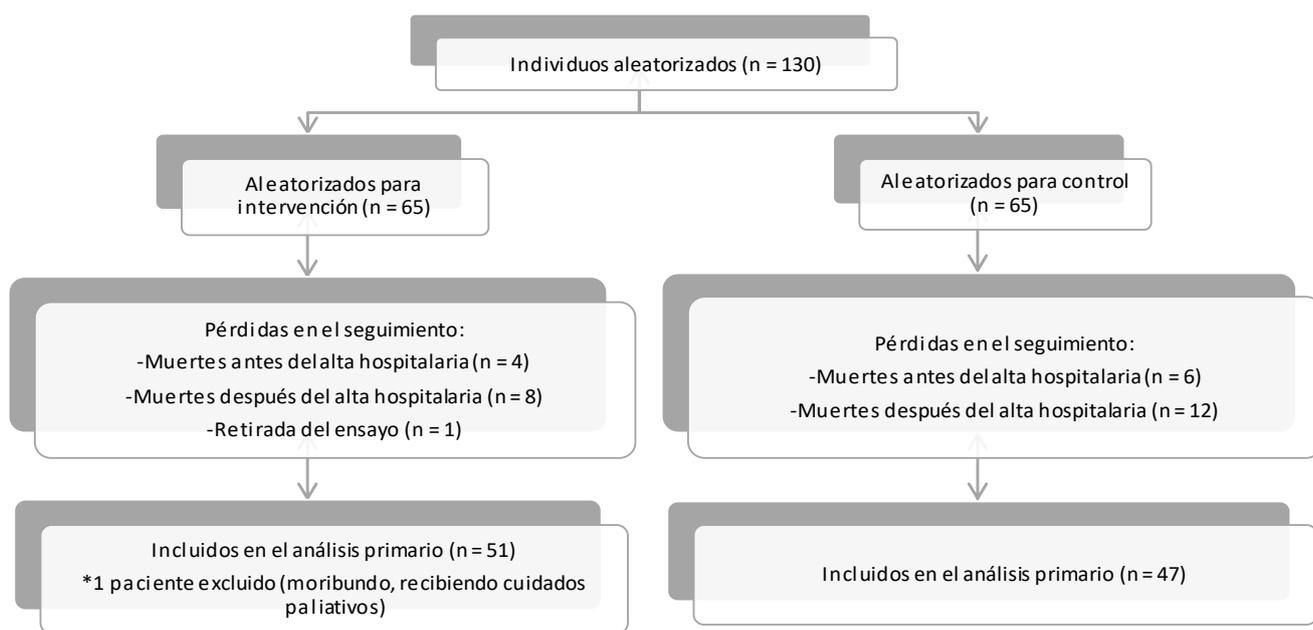
A través de entrevistas con el paciente o el cuidador y antes de la aleatorización, un médico investigador se encargó de recoger información sobre: diagnóstico actual y anteriores, medicación habitual a largo plazo, medicaciones a demanda usadas tres o más veces en la última semana, estado funcional según el Índice de Barthel Modificado, estado de comorbilidad según el Índice de Comorbilidad de Charlson y calidad de vida según las escalas QUALIDEM (adaptada a pacientes con demencia) y ICECAP-O. Asimismo, el médico exploró otros síntomas como dolor, alteraciones del sueño y altera-

ciones gastrointestinales de forma sistemática. Después de la recogida de los datos basales, el médico aplicó los criterios STOPPFrail para identificar pacientes susceptibles de deprescripción y registrar los fármacos potencialmente retirables.

**La aleatorización** se llevó a cabo por un administrador externo al estudio, mediante la página web *randomization.com*, en una proporción 1:1 con bloques de cuatro y seis pacientes. La secuencia de aleatorización se mantuvo oculta hasta que todos los participantes del ensayo se habían incluido, la información basal recogida y los criterios STOPPFrail aplicados para identificar posibles deprescripciones.

**La intervención** fue recibida solo por uno de los dos grupos. El médico investigador preparó un plan de retirada de medicamentos para cada paciente que fue comunicado a su médico responsable e incorporado en su historia clínica. El médico responsable decidió en última instancia aceptar o denegar el plan de deprescripción. También se pidió al equipo médico y de enfermería su colaboración en el ensayo, proporcionando información sobre las reacciones adversas derivadas de la suspensión de medicación.

**El resultado primario** que se evaluó fue el cambio medio en el número de medicamentos prescritos consumidos por los pacientes tres meses tras la



**Figura 1: Diagrama de flujo de pacientes en el ensayo clínico**

Tabla 2: Características basales de los participantes

Variable	Control (n = 65)	Intervención (n = 65)	Valor p
Sexo femenino (%)	38 (58,46)	42 (64,61)	0,59
Edad (DE)	85,68 (5,87)	84,49 (5,60)	0,24
Hospital (%)			
Cork University Hospital	50 (76,9)	52 (80)	0,83
Mercy University Hospital	15 (23,1)	13 (20)	...
Examen del estado Mini-Mental (DE)	14,25 (7,52)	14,8 (7,37)	0,67
Índice de Barthel Modificado (DE)	6,83 (4,04)	7,17 (3,87)	0,63
Índice de Comorbilidad de Charlson (DE)	6,33 (1,86)	6,8 (2,31)	0,21
Diagnósticos (%)			
Demencia	48 (73,8)	49 (75,4)	1,0
Insuficiencia cardiaca	10 (15,4)	16 (24,6)	0,27
Fibrilación auricular	27 (41,5)	24 (36,9)	0,72
Enfermedad renal crónica	15 (23,1)	16 (24,6)	1,0
Cáncer activo	6 (9,2)	5 (7,7)	1,0
Osteoporosis	18 (27,7)	19 (29,2)	1,0
Uso de medicamentos			
Número habitual de medicamentos (DE)	10,89 (3,56)	11,52 (3,03)	0,28
Número de medicamentos a demanda (DE)	0,25 (0,47)	0,28 (0,6)	0,74
Número de pacientes con $\geq 10$ medicamentos habituales (%)	39 (60)	46 (70,8)	0,27
Número medio de días entre la inclusión en el ensayo y el alta hospitalaria (DE)	24,7 (18,1)	18,7 (16,5)	0,07
Medicamentos potencialmente inapropiados definidos por los criterios STOPPFrail (DE)	2,41 (1,27)	2,40 (1,4)	0,948
Medicaciones susceptibles de reducción de dosis (DE)	0,71 (0,7)	0,75 (0,73)	0,71
Tipo de medicación (%)			
Antitrombóticos	47 (72,3)	42 (64,6)	0,45
Antipsicóticos	16 (24,6)	13 (20)	0,67
Hipolipemiantes	17 (26,1)	12 (18,5)	0,4
Calcio	23 (35,4)	15 (23,1)	0,18
Analgésicos	32 (49,2)	45 (75)	0,03
Antiresortivos	9 (13,8)	7 (10,8)	0,79
Suplementos nutricionales	37 (56,9)	33 (50,8)	0,59
Terapia supresora del ácido gástrico	42 (64,6)	39 (60)	0,72
Medicación para el estreñimiento	48 (73,8)	55 (84,6)	0,19

DE, desviación estándar.

aleatorización, excluyendo los medicamentos a corto plazo (antibióticos, corticoides tópicos, etc.). Solo se tomaron en cuenta los datos de los participantes que completaron el seguimiento. **Los resultados secundarios** se midieron también a los tres meses, incluyendo: revisiones médicas no programadas y traslados de emergencia, caídas y fracturas no vertebrales, cambios en la prescripción de antipsicóticos, cambios en el coste de la medicación prescrita, cambios en la calidad de vida usando las escalas QUALIDEM y ICECAP-O y mortalidad. En este caso, se evaluaron todos los participantes aleatorizados. La información fue recogida por tres médicos investigadores que desconocían el grupo de los pacientes.

## Resultados

Entre marzo de 2018 y abril de 2019, se aleatorizaron 130 pacientes hospi-

talizados, obteniéndose 65 participantes por grupo. Durante el seguimiento, 10 pacientes murieron antes del alta hospitalaria, 20 pacientes antes de los tres meses de seguimiento y un paciente se retiró del ensayo (Figura 1). Tras la aleatorización, no se encontraron diferencias significativas entre las características basales de ambos grupos respecto a sexo, edad, estado cognitivo, estado funcional y comorbilidad (Tabla 2). En cuanto al número de medicaciones prescritas basales, la media  $\pm$  desviación estándar en el grupo intervenido fue  $11,5 \pm 3,0$  y en el grupo control fue  $10,9 \pm 3,5$ , sin hallar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,28$ ). Por el contrario, sí se hallaron diferencias significativas respecto a la medicación analgésica prescrita inicialmente ( $p=0,03$ ), siendo mayor en el grupo intervenido (75%) que en el control (49,2%).

En el grupo intervenido, un 87,8% de las recomendaciones de deprescripción se llevaron a cabo, aceptadas por los médicos responsables del paciente. La recomendación aplicada más frecuente (44,4%) fue la indicada en el apartado A2 de los criterios STOPPFrail (suspender cualquier medicamento sin una indicación clara), destacando dentro de esta la deprescripción de analgésicos (22,7% del total). Otros medicamentos suspendidos con frecuencia fueron hipolipemiantes, inhibidores de la bomba de protones, suplementos de calcio y complementos multivitamínicos (33,6%). En el grupo control, destaca también la suspensión de medicamentos sin una indicación clara, seguidos de inhibidores de la bomba de protones y suplementos de calcio (Tabla 3). No se comunicaron potenciales efectos adversos de la deprescripción durante el ensayo.

El resultado primario se evaluó en 98 pacientes, 51 del grupo intervenido y 47 del grupo control. El cambio medio  $\pm$  desviación estándar en el número de medicaciones prescritas fue  $-2,61 \pm 2,73$  en el grupo intervenido y  $-0,36 \pm 2,60$  en el grupo control, hallándose diferencias estadísticamente significativas (diferencia media =  $2,25 \pm 0,54$ ; intervalo de confianza 95% [IC] =  $1,18-3,32$ ;  $p < 0,001$ ). De todos los medicamentos suspendidos, solo se retomaron tres en el grupo control a los 3 meses del ensayo.

En la evaluación de los resultados secundarios, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a traslados hospitalarios no programados, caídas, fracturas ni mortalidad (Tabla 4). La calidad de vida se deterioró en ambos grupos de forma similar durante el seguimiento, pero tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio medio con ninguna de las dos escalas utilizadas (QUALIDEM o ICECAP-O). Los antipsicóticos fueron reducidos o suspendidos con más frecuencia en pacientes intervenidos que en pacientes control, pero sin significación estadística. Los costes de la medicación mensual en media  $\pm$  desviación estándar fueron similares en el grupo intervenido ( $267,04\$ \pm 117,21\$$ ) y en el grupo control ( $250,56\$ \pm 140,64\$$ ) al inicio del ensayo. Sin embargo, después del seguimiento de tres meses, el cambio medio en el grupo intervenido ( $-74,97\$ \pm 148,32\$$ ) disminuyó significativamente más que en el grupo control ( $-13,22\$ \pm 110,40\$$ ) (diferencia media =  $61,74\$ \pm 26,60\$$ ; IC 95% =  $8,95-114,53$ ;  $p = 0,02$ ).

**Conclusiones**

En este estudio, la aplicación una sola vez de los criterios STOPPFrail en pacientes ancianos hospitalizados muy delicados, consiguió una reducción significativa de la polifarmacia y de los costes mensuales de la medicación, comparando con los cuidados habituales. No se hallaron diferencias significativas en cuanto a admisiones hospitalarias no programadas, caídas, fracturas, calidad de vida ni mortalidad, probablemente debido al tamaño muestral pequeño o al corto período de seguimiento.

Existen otros métodos para la deprescripción de medicamentos en pacientes ancianos muy debilitados que también han demostrado reducciones significativas en la prescripción inapropiada de medicamentos, pero son muy complejos de aplicar, lo que dificulta su inte-

**Tabla 3: Deprescripciones en el ensayo**

Criterios STOPPFrail	Control: N (%)	Intervención: N (%)
A1	3 (1,5%)	7 (3,4%)
A2	75 (37,1%)	91 (44,4%)
B1	20 (9,9%)	11 (5,4%)
B2	0	0
C1	7 (3,5%)	4 (2%)
D1	7 (3,5%)	9 (4,4%)
D2	5 (2,5%)	4 (2%)
E1	31 (15,3%)	26 (12,7%)
E2	0	0
E3	1 (0,5%)	0
F1	0	0
F2	1 (0,5%)	2 (1%)
G1	23 (11,4%)	14 (6,8%)
G2	9 (4,5%)	6 (2,9%)
G3	0	0
G4	0	0
G5	2 (1%)	0
H1	0	0
H2	1 (0,5%)	1 (0,5%)
H3	0	0
I1	2 (1%)	3 (1,5%)
I2	0	1 (0,5%)
I3	0	0
I4	0	0
J1	9 (4,5%)	18 (8,7%)
J2	4 (2,5%)	8 (3,9%)

gración en la práctica clínica, a diferencia de STOPPFrail, una herramienta precisa y de gran fiabilidad entre distintos profesionales y especialidades.

La razón más frecuente de deprescripción en este estudio fue la medicación prescrita sin una indicación clínica clara. Por tanto, es importante que cada medicamento prescrito esté relacionado con el diagnóstico concreto de una enfermedad o con un síntoma específico, especialmente en pacientes con corta esperanza de vida. Durante el proceso del ensayo, se hicieron evidentes las limitaciones de los criterios STOPPFrail. Algunos de los medicamentos indicados en los criterios son poco frecuentes en pacientes ancianos (estrógenos o moduladores del receptor de estrógenos), mientras que otros medicamentos comúnmente prescritos en ancianos no están explicitados en los criterios (vitamina D). Las futuras modificaciones de los criterios tendrán en cuenta esta información.

El estudio tiene importantes limitaciones. En primer lugar, los participantes procedían exclusivamente de dos hospitales de una ciudad irlandesa; y los criterios STOPPFrail se desarrollaron en la universidad afiliada a dichos hospitales. Afecta a la generalización de

los resultados y a la diferente interpretación de los criterios STOPPFrail por especialistas de distintos centros del mundo. Esta falta de precisión de los criterios también se encuentra dentro del propio estudio, pues no se hicieron controles de medida de la exactitud en la aplicación de los criterios. En segundo lugar, el estudio fue abierto tanto de cara a los pacientes como a los médicos. En tercer lugar, el pequeño tamaño muestral no permite medir correctamente ciertos parámetros, como la mortalidad. En cuarto lugar, el equipo de investigación no pudo recoger por sí mismo la información relativa a los efectos adversos de la retirada de fármacos, confiando exclusivamente en los datos comunicados por el paciente o su médico responsable. Por último, no se realizó una aleatorización por racimos, que hubiera evitado el sesgo de contaminación.

El estudio también tiene muchos puntos fuertes. Se estudió una muestra representativa de pacientes multimórbidos, 75% de ellos con diagnóstico de demencia, que suelen ser excluidos en los ensayos clínicos. Además, la intervención llevada a cabo fue simple y directa y, por lo tanto, fácilmente replicable.

La prescripción de múltiples medicamentos en personas alcanzando el final de la vida resulta molesta y a veces fútil. Los criterios STOPPFrail han demostrado un efecto significativo en la reducción de la polifarmacia y de los costes de medicación, a través de

una aplicación sencilla y cómoda para los profesionales sanitarios. No han demostrado eficacia en otros aspectos clínicos, como los traslados hospitalarios no programados, la calidad de vida y la mortalidad; probablemente debido a la falta de poder estadístico del ensa-

yo. Se recomienda hacer ensayos multicéntricos y a mayor escala para mostrar los beneficios de la deprescripción mediante los criterios STOPPFrail.

**Tabla 2: Características basales de los participantes**

Variable evaluada	Grupo intervenido (n=65)	Grupo control (n=65)	p
	Proporción (IC 95%)	Proporción (IC 95%)	
Traslado de emergencia (sin ingreso)	0,05 (0,01, 0,13)	0,08 (0,03, 0,17)	0,72
Ingreso hospitalario no programado	0,14 (0,07, 0,24)	0,08 (0,03, 0,17)	0,27
Muertes	0,18 (0,11, 0,3)	0,28 (0,18, 0,4)	0,22
Revisión médica no programada	0,61 (0,47, 0,73)	0,57 (0,43, 0,7)	0,82
Caídas*	0,27 (0,17, 0,4)	0,30 (0,19, 0,44)	0,75
Fracturas no vertebrales*	0,02 (0, 0,11)	0,09 (0,03, 0,2)	0,18

\*medido en la muestra analítica final (intervención [n = 52]; control [n = 47]).

## REFERENCIAS

Curtin D, Jennings E, Daunt R, et al. Deprescribing in Older People Approaching End of Life: A Randomized Controlled Trial Using STOPPFrail Criteria. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(4):762-769. doi:10.1111/jgs.16278

## USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

### *Coste-efectividad de la monitorización terapéutica de los niveles de imatinib en la leucemia mieloide crónica*

Ana CASAJÚS REY

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa cuya incidencia llega hasta un 15% de los casos de leucemia diagnosticada en adultos. Aproximadamente uno de cada 500 o 600 individuos serán diagnosticados de esta enfermedad a lo largo de su vida. En la gran mayoría de casos, la LMC está causada por una translocación del gen BCR-ABL (es decir, positivo para cromosoma Philadelphia).

Las expectativas de vida para pacientes con LMC han mejorado significativamente desde la aparición de los inhibidores de la tirosina kinasa (ITKs), y como resultado de ello, la prevalencia de la enfermedad se ha incremen-

tado sustancialmente. El tratamiento de la LMC puede exceder los 100,000 dólares anuales y ello, combinado con el aumento de prevalencia, ha llevado a un incremento del coste individual y social del tratamiento de la LMC.

El mesilato de imatinib fue el primer ITK aprobado para el tratamiento de la LMC. Desde entonces, se han introducido varios ITKs en el mercado (por ejemplo, dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib) para vencer la resistencia mediada por los inhibidores del dominio kinasa. Los inhibidores de segunda generación (ITK2G) conocidos como dasatinib y nilotinib, han sido aprobados como terapia de primera línea en base a dos estudios aleatorizados. El

bosutinib, otro inhibidor de segunda generación, fue inicialmente aprobado como terapia de segunda línea y recientemente recibió la aprobación de la FDA para tratamiento en el diagnóstico reciente de LMC.

El ponatinib, un inhibidor de tercera generación (ITK3G) está disponible para aquellos pacientes en los que han fracasado al menos dos líneas de tratamiento o en presencia de la mutación T315I.

La elección entre las diferentes terapias de primera línea, es decir, mesilato de imatinib frente a los ITK2G, está basado sobre todo en las comorbilidades del paciente y en el perfil de toxicidad del fármaco. Otro factor a considerar

en la elección del fármaco es el coste del mismo. Basándonos en el coste de los tratamientos, mesilato de imatinib perdió la patente en 2016 por lo que podría ser el tratamiento más coste efectivo para la LMC. Así, mesilato de imatinib se utilizaría como tratamiento de primera línea y otras opciones de ITK se reservarían para casos de refractariedad o intolerancia.

El ahorro sería proporcional al tiempo que los pacientes permanecen con el tratamiento genérico antes de cambiar a un tratamiento de segunda generación. Según estudios realizados, se ha visto que el gasto anual de una dosis estándar de mesilato de imatinib (400 mg cada 24 horas) es de unos

12,000 euros por paciente frente a 36,000 euros anuales por paciente con los inhibidores de segunda generación. Por lo tanto, hay un incentivo para encontrar formas de minimizar la tasa de fracaso al tratamiento de mesilato de imatinib, para minimizar los costes y mejorar los resultados.

El fracaso terapéutico se debe sobre todo a la aparición de resistencias al tratamiento (mutaciones en el dominio quinasa de BCR-ABL). Los pacientes que se adhieren al tratamiento pausado, tienen más probabilidad de respuesta al mismo. Además, la dosis de mesilato de imatinib es estándar para todos los pacientes. Sin embargo, algunos pacientes requieren reducción

de dosis por toxicidad o requieren un aumento de dosis por falta de respuesta al tratamiento. En estas situaciones, la monitorización terapéutica del fármaco (MTF) puede proporcionar el perfil individual farmacocinético (PK) de mesilato de imatinib y ayudar a los médicos a pautar la dosis tratamiento que requiere cada paciente.

Debemos recordar que **la determinación de las concentraciones plasmáticas de los ITK como imatinib, dasatinib, nilotinib o ponatinib, entre otros, está disponible en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa** para todos los pacientes que se pueden beneficiar de esta determinación.

## REFERENCIAS

- Conti RM, Padula WV, Larson RA. Changing the cost of care for chronic myeloid leukemia: the availability of generic imatinib in the USA and the EU. *Annals of hematology*. 2015; 94 Suppl 2:S249–57. Epub 2015/03/31. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2319-x>
- Herviou P, Thivat E, Richard D, Roche L, Dohou J, Pouget M, et al. Therapeutic drug monitoring and tyrosine kinase inhibitors. *Oncology letters*. 2016; 12(2):1223–32. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4780>
- Kim K, McMillin GA, Bernard PS, Tantravahi S, Walker BS, Schmidt RL. Cost effectiveness of therapeutic drug monitoring for imatinib administration in chronic myeloid leukemia. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226552. Published 2019 Dec 23. doi:10.1371/journal.pone.0226552
- Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, Le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2010; 362(24):2251–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912614>

NOTA: adaptado de Kibum Kim. "Cost effectiveness of therapeutic drug monitoring for imatinib administration in chronic myeloid leukemia" – *Medscape* Dic 23, 2019.

## FARMACOVIGILANCIA

### *Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa*

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 11 de mayo de 2020*

*Referencia: MUH (FV), 8/2020*

- Los pacientes tratados con dihidropirimidinas, como capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, que tienen deficiencia completa o parcial de la actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), tienen mayor riesgo de reacciones adversas que pueden ser muy graves.
- Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de DPD en pacientes candidatos a estos tratamientos.
- La administración de estos fármacos está contraindicada en pacientes con deficiencia completa de DPD.
- En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda administrar una dosis inicial reducida y monitorizar los niveles de fluorouracilo en la medida de lo posible.
- Para pacientes tratados con flucitosina, dado que puede no ser factible antes de iniciar el tratamiento, se recomienda hacer pruebas de deficiencia de DPD en caso de toxicidad o sospecha de la misma.

Fluorouracilo es un análogo de pirimidina de administración parenteral, indicado en el tratamiento antineoplásico de diversos tipos de cáncer. También se encuentra comercializado en aplicación tópica para el tratamiento de queratosis actínica hiperqueratósica. Capecitabina y tegafur son profármacos

de fluorouracilo, de administración oral, y también indicados en diversos tipos de neoplasias (consultar las fichas técnicas de estos medicamentos para información detallada).

Flucitosina, es un antifúngico derivado de pirimidina no comercializado en España, disponible a través del programa

de medicamentos en situaciones especiales. Se metaboliza parcialmente a fluorouracilo.

La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es la enzima fundamental en el metabolismo del fluorouracilo, con una actividad sujeta a variabilidad interindividual y polimorfismo genético. La

deficiencia completa de la actividad de DPD es muy rara, estimada del 0,01% al 0,5% de individuos caucásicos; la deficiencia parcial se ha estimado entre el 3% y el 8% de la población caucásica.

El tratamiento con dihidropirimidinas supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para los pacientes con deficiencia de DPD (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte. Por ello, estos pacientes no deben ser tratados con los fármacos mencionados anteriormente.

Recientemente, se ha finalizado una revisión de la información disponible sobre los métodos para identificar a los pacientes con deficiencia de DPD, con objeto de establecer recomendaciones más concretas en las fichas técnicas europeas de estas dihidropirimidinas de las existentes hasta ahora.

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo antes de iniciar el tratamiento con estos medicamentos.
- Los pacientes con deficiencia completa de DPD no deben ser tratados con fluorouracilo, capecitabina o tegafur. En aquellos con deficiencia parcial de DPD debe iniciarse el tratamiento con una dosis reducida, y la monitorización de los niveles de fluorouracilo durante el tratamiento puede mejorar el resultado clínico.
- La absorción sistémica tras la administración tópica de fluorouracilo es muy reducida y, por tanto, no se considera que este riesgo se asocie a esta vía de administración.
- Respecto a flucitosina, dado que habitualmente no se puede retrasar el tratamiento, la realización de pruebas de deficiencia de DPD

antes del inicio del tratamiento no será posible en la mayoría de las ocasiones. Se recomienda hacer pruebas de deficiencia de DPD en caso de toxicidad por flucitosina.

- A pesar de las incertidumbres existentes sobre los métodos para identificar la deficiencia de DPD, se recomienda realizar pruebas de genotipo y fenotipo antes de iniciar el tratamiento:
  - Pruebas de genotipo: existen cuatro variantes del gen (DPYD, 1c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) que codifica la DPD, cuya presencia causa una deficiencia completa o una reducción de la actividad de la DPD. Aunque existen otras variantes muy raras y otros factores que también pueden influir, este método es el más establecido y más sencillo de realizar.
  - Pruebas de fenotipo: se pueden identificar pacientes con riesgo alto mediante la determinación de uracilo endógeno (substrato de la DPD) en plasma antes de iniciar el tratamiento. Aunque existen ciertas incertidumbres para establecer los umbrales de estos niveles que determinarían una deficiencia completa o parcial de la actividad DPD, se considera que un nivel de uracilo entre 16 ng/ml y 150 ng/ml es indicativo de deficiencia parcial de DPD un nivel igual o superior a 150 ng/ml se considera indicativo de una deficiencia completa.
- Monitorización durante el tratamiento: La monitorización de los niveles de fluorouracilo cuando se administra en infusión continua puede mejorar los resultados clínicos reduciendo la toxicidad. Se recomienda un área bajo la curva (AUC) entre 20 y 30 mg-h/L. Para capecitabina, no existe buena correlación entre sus niveles plasmáticos y la toxicidad.

Las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina se actualizarán a nivel europeo con nueva información sobre este tema de seguridad.

#### Recomendaciones para profesionales sanitarios:

- ▶ Siempre que sea posible, realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo en los pacientes candidatos a tratamiento con 5-fluorouracilo, capecitabina o tegafur antes de iniciar el tratamiento. La administración de estos fármacos está contraindicada en pacientes con deficiencia completa de DPD.
- ▶ En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, monitorizar los niveles de fluorouracilo en la medida de lo posible. Esta recomendación no es aplicable a capecitabina ya que no se ha confirmado una buena correlación entre los niveles plasmáticos y la toxicidad.
- ▶ En pacientes con deficiencia parcial de DPD, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis menor. No se ha establecido una dosis reducida concreta para estos casos
- ▶ Para pacientes tratados con flucitosina, se recomienda hacer pruebas de deficiencia de DPD en caso de toxicidad o sospecha de la misma, ya que en la mayoría de las ocasiones estas pruebas no son posibles antes de iniciar el tratamiento.

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)



*"No continuar con antibióticos más de 24-48 horas en pacientes hospitalizados, a menos que haya evidencia clara de infección".*

## ***La AEMPS informa que ningún dato indica que el ibuprofeno agrave las infecciones por COVID-19***

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 15 de marzo de 2020*

*Referencia: MUH 3/2020*

- **La posible relación entre la exacerbación de infecciones con ibuprofeno y ketoprofeno se están evaluando para toda la Unión Europea en el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia**
- **Los pacientes que estén en tratamiento crónico con ibuprofeno o ketoprofeno no deben interrumpirlo.**
- **Las guías recomiendan como primera alternativa el uso de paracetamol para el tratamiento de la fiebre, pero no está contraindicado el uso de ibuprofeno en el tratamiento de síntomas menores.**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa que **no existe ningún dato actualmente que permita afirmar un agravamiento de la infección por COVID-19 con el ibuprofeno u otros antiinflamatorios no esteroideos**, por lo que no hay razones para que los pacientes que estén en tratamiento crónico con estos medicamentos los interrumpan.

La posible relación entre la exacerbación de infecciones con ibuprofeno o ketoprofeno es una señal que está en evaluación para toda la Unión Europea en el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia a solicitud de

que la agencia de medicamentos francesa (ASNM).

Este análisis finalizará previsiblemente en mayo de 2020 pero, con la información disponible es complejo determinar si esta asociación existe, ya que el ibuprofeno se utiliza para el tratamiento de los síntomas iniciales de las infecciones y, por lo tanto, la relación causa-efecto no es fácil de establecer.

Las fichas técnicas de los medicamentos que contienen ibuprofeno ya indican que este medicamento puede enmascarar los síntomas de las infecciones, lo que podría retrasar su

diagnóstico y ser la causa de que se diagnostiquen en estadios más floridos, aunque esto se refiere a las infecciones en general, no específicamente a la infección por COVID 19.

**Las guías recomiendan el uso de paracetamol para el tratamiento sintomático de la fiebre como primera alternativa.** Sin embargo, tampoco hay ninguna evidencia que contraindique el uso de ibuprofeno en el tratamiento de síntomas menores. En ambos casos, los medicamentos deben ser utilizados en base a la ficha técnica y a la menor dosis capaz de controlar los síntomas.

## ***Resistencia bacteriana y COVID-19: recomendaciones del PRAN para el uso prudente de los antibióticos durante la pandemia***

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 27 de mayo de 2020*

*Referencia: AEMPS 17/2020*

- **La prescripción excesiva o inadecuada de antibióticos en el contexto de la pandemia de COVID-19 podría facilitar el desarrollo de bacterias resistentes y reducir la eficacia de futuros tratamientos.**
- **Aunque la COVID-19 es una infección vírica, hay pacientes con posibilidad de infección bacteriana secundaria en los que debe considerarse la prescripción antibiótica de acuerdo con las recomendaciones del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN).**
- **Las medidas adoptadas en el ámbito veterinario para frenar la transmisión del virus incluyen estrategias para la prevención de infecciones como la mejora en la bioseguridad de las explotaciones ganaderas.**

La pandemia de COVID-19 constituye un reto sin precedentes en todos los aspectos de la atención sanitaria, también en el uso efectivo de los antibióticos y el manejo de infecciones bacterianas. La prescripción excesiva o inadecuada de tratamientos antibióticos en el contexto de la pandemia podría facilitar el desarrollo de bacterias resistentes y reducir la eficacia de futu-

ros tratamientos, por lo que debe extremarse la prudencia en la utilización de este tipo de medicamentos.

Aunque la COVID-19 es una infección vírica y, por tanto, no se trata ni se previene con antibióticos, hay pacientes diagnosticados en los que existe confirmación o elevada sospecha de coinfección o sobreinfección bacteria-

na. En estos cuadros clínicos es inevitable considerar la prescripción de tratamiento antibiótico.

En los casos de **pacientes diagnosticados con COVID-19 con infección bacteriana confirmada** o alta sospecha de ella, el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) recomienda al profesional sanitario:

- buscar el asesoramiento del equipo PROA (Programa de Optimización del Uso de Antibióticos) del hospital o el área de salud correspondiente;
- apoyar la decisión clínica de la prescripción de antibióticos en valores indirectos (biomarcadores) que evidencien infección bacteriana como el valor de procalcitonina;
- evitar profilaxis con antibióticos de forma generalizada para prevenir neumonía bacteriana;
- de acuerdo con las recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), evitar la utilización sistemática de azitromicina en combinación con hidroxiquina en el tratamiento de COVID-19, ante la falta de evidencia de eficacia y los riesgos potenciales;
- recordar interacciones y toxicidad de los tratamientos; por ejemplo,

prolongación del intervalo QT (macrólidos, quinolonas); interacciones catiónicas (doxiciclina, quinolonas) y otras interacciones medicamentosas (macrólidos, aminoglicósidos, quinolonas);

- si existe la posibilidad, reforzar la comunicación con el paciente para informarle de que el uso de antibióticos se justifica por una infección bacteriana ocasionada por una complicación secundaria a la infección viral.

Por otra parte, **las infecciones de origen bacteriano en pacientes sin COVID-19** pueden pasar desapercibidas cuando toda la atención se centra en el abordaje de la pandemia. Resulta esencial considerar estas infecciones cuando se evalúa a pacientes con fiebre y, especialmente, a pacientes aislados en su domicilio. En aquellos casos en los que se indique el uso de antibióticos los profesionales sanitarios debe-

rán seguir las siguientes recomendaciones generales:

- basar la elección del tratamiento antibiótico en las guías locales;
- establecer la duración mínima posible del tratamiento antibiótico;
- adecuar la dosis de antibiótico al tipo de infección y a las circunstancias del paciente;
- considerar el cambio de vía parenteral de un tratamiento antibiótico a vía oral, un cambio con beneficios importantes ya que disminuye las infecciones asociadas a catéteres y otras complicaciones derivadas de una hospitalización prolongada;
- reevaluar periódicamente (cada 24-48 horas) y ajustar el tratamiento antibiótico según la evolución y los resultados microbiológicos.

## ERRORES DE MEDICACION

### *Trisenox (tríóxido de arsénico): riesgo de errores de dosificación debido a la comercialización de una nueva formulación*

Trisenox (tríóxido de arsénico) está indicado en la inducción de la remisión y consolidación en pacientes adultos con:

- Leucemia promielocítica aguda (LPA) de riesgo bajo-intermedio recién diagnosticada (recuento de leucocitos, <10.000/mcl en combinación con todos los ácidos trans-retinoicos (ATRA).
- Leucemia promielocítica aguda (LPA) en recaída refractaria a tratamientos previos que incluyan retinoides o quimioterapia caracterizada por la presencia de translocación t (15;17) y/o en presencia de leucemia promielocítica/gen receptor alfa del ácido retinoico (PML/RAR-alfa).

Actualmente Trisenox se encuentra comercializado exclusivamente en ampollas de 10 ml formuladas a una concentración de 1 mg/ml (cada ampolla contiene por tanto 10 mg de tríóxido de arsénico).

Próximamente Trisenox estará disponible en viales de 6 ml formulados a una concentración de 2 mg/ml (cada vial contendrá por tanto 12 mg de tríóxido de arsénico).

Si bien Trisenox en ampollas será finalmente retirado del mercado, hasta ese momento, las dos presentaciones del medicamento coexistirán de manera temporal.

La coexistencia de las dos presentaciones podría facilitar la confusión entre ambas con el consiguiente riesgo de error de dosificación (sobredosificación o infradosificación según sea el caso).

Por dicho motivo, **es necesario revisar siempre y cuidadosamente los cálculos de dosificación de Trisenox** al objeto de asegurar que el paciente recibe la dosis correcta de tríóxido de arsénico. Con el fin de ayudar a diferenciar las dos presentaciones, los cartones son diferentes. Ambos pueden diluirse con 100 a 250 ml de solución de glucosa de 50 mg/ml (5%) o solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0.9%) inmediatamente después de extraído el producto de la ampolla o el vial.

Las consecuencias de los errores de dosificación que podrían llegar a producirse en caso de confusión entre ambas presentaciones de Trisenox, son las siguientes:

#### **Riesgo de sobredosificación:**

La sobredosificación de Trisenox conduciría a un incremento del riesgo de aparición de reacciones adversas asociadas al uso del tríóxido de arsénico. Dicha sobredosificación podría provocar el desenlace fatal del paciente en caso de desarrollo de alguna de las siguientes circunstancias clínicas:

- Hemorragia masiva secundaria a trombocitopenia.
- Infecciones graves, sepsis y shock séptico resultado de una leucopenia grave.
- Fallo cardíaco con prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma.
- Síndrome de diferenciación de la LPA.
- Hemorragia intracerebral o infarto de miocardio isquémico que se produce a partir de la hiperleucocitosis.
- Daño renal agudo o fallo renal debido a un incremento de la nefrotoxicidad.
- Fallo hepático potencial asociado a un incremento de las transaminasas hepáticas, bilirrubina y gamma-glutamyl transferasa.

Para una información detallada en relación con el manejo de los casos de sobredosis por trióxido de arsénico, consulte la sección 4.9. "Sobredosis" de la Ficha Técnica.

#### Riesgo de infradosificación:

La infradosificación de Trisenox provocaría una respuesta sub-óptima al tratamiento lo que daría lugar a la posibilidad de desarrollo de resistencia a la

quimioterapia y en definitiva una menor respuesta clínica.



*"La incorporación de la farmacogenética a la práctica médica habitual permitirá la optimización del uso de medicamentos, la disminución de reacciones adversas y el aumento de la eficacia, ahorrando sufrimientos al paciente y su entorno familiar, y costes directos e indirectos a los sistemas públicos de salud, contribuyendo así a su sostenibilidad".*

## INVESTIGACIÓN

### ***Telefarmacia: Herramienta de apoyo a la investigación en tiempos del COVID-19***

Jose María SERRA LÓPEZ-MATENCIO, Concepción MARTÍNEZ NIETO,  
Estefanía ALAÑÓN PLAZA, Alberto MORELL BALADRÓN

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Princesa

#### Introducción

Las Unidades de Ensayos Clínicos (UEC) se han visto afectadas por la pandemia provocada por COVID-19 [1], viéndose obligados a adaptar sus procedimientos de atención farmacéutica (AF) a los pacientes con los objetivos de conservar los resultados en salud [2] al mismo tiempo que reducían el riesgo de contagio [3]. Las UEC han garantizado la atención farmacéutica evitando desplazamientos del paciente al hospital mediante la puesta en práctica de procedimientos basados en la Telefarmacia. La Telefarmacia [4], definida como "la práctica farmacéutica a distancia a través del uso de las tecnologías de la información y comunicación", ha sido incorporada en la UEC del Servicio de Farmacia del Hospital de La Princesa como herramienta de apoyo logístico para la dispensación a distancia de medicamentos [5].

El objetivo de este artículo es describir la utilización de la telefarmacia en la UEC del Servicio de Farmacia del Hospital de La Princesa durante el transcurso de la pandemia por COVID-19 y

evaluar las condiciones de trazabilidad y seguridad requeridas en el manejo de las muestras en investigación.

#### Metodología

Estudio unicéntrico observacional retrospectivo de los pacientes que han sido incluidos en el servicio de telefarmacia en una Unidad de EC desde el 20 de Marzo hasta la actualidad. Se revisaron las características de los EC (Servicio, patología y principio activo) utilizando los registros informáticos de EC (Fundanet®). Se confirmó que cada paciente había realizado un consentimiento informado oral antes de recibir la medicación. Se revisaron los registros de los "TempTale" que acompañaban a las muestras en cada envío para confirmar que estas estuvieron sometidas a las condiciones adecuadas de conservación en todo momento. Se comprobaron los informes del Farmacéutico en Fundanet® para asegurar que el paciente había recibido Atención Farmacéutica Telemática (AFT) y su medicación, además se comprobaron posibles consultas de los pacientes.

#### Resultados

Se han realizado un total de 31 envíos en un periodo de 2 meses. El Servicio con más pacientes implicados ha sido Dermatología con 12 pacientes (38,7%), seguido de Hematología con 8 pacientes (25,80%), Digestivo con 6 pacientes (19,35%), Neumología con 3 pacientes (9,67%) y Neurología y Cardiología, cada uno con 1 paciente (3,22%). La patología más extendida entre los pacientes ha sido Dermatitis atópica con 12 pacientes (38,7%), seguida de Esofagitis Eosinofílica con 5 pacientes (16,12%), Leucemia Linfocítica Crónica con 5 pacientes (16,12%), Leucemia Mieloide Crónica con 3 pacientes (9,67%), Fibrosis Pulmonar Idiopática con 3 pacientes (9,67%) y Esclerosis Múltiple, Hidradenitis Supurativa y Síndrome Coronario Agudo, cada una con 1 paciente (3,22%). El principio activo más enviado fue talokinumab (8 ocasiones), seguido de upadacitinib, ibrutinib y budesonida (4 ocasiones), GLPG1690, ABL001 (3) y secukinumab, dalcetrapib y ponesimod (1 ocasión). De ellos 10 se con-

servan en nevera y 21 a temperatura ambiente. El 100% de las muestras permanecieron en rango durante el envío. Se realizó AFT previa al envío en el 100% de los pacientes. Además en 10 (32%) pacientes el farmacéutico resolvió dudas, 3 relacionadas con la farmacoterapia y 7 con la conservación de la medicación.

### Discusión

Los datos de este estudio sugieren que el uso de la telefarmacia en pacientes tratados con muestras en investigación es un sistema bien aceptado, útil y seguro. Su uso en una situación

especial como la pandemia vivida, permite un control adecuado del paciente, ayudando a ordenar la asistencia en momentos de elevada demanda, contribuyendo a mantener el «aislamiento social» al evitar visitas a urgencias o consultas y ofreciendo apoyo al enfermo y su familia.

### Conclusiones

En todos los pacientes en los que se empleó la telefarmacia el resultado fue una terapia segura y de calidad. En gran parte gracias a que con su uso se ha garantizado en todo momento una Atención farmacéutica eficaz. La

mayoría de los pacientes incluidos en el servicio de telefarmacia padecían enfermedades relacionadas con el sistema inmune o recibían fármacos que actuaban sobre el mismo, lo cual puede tener relación con el miedo a poderse contagiar con el virus al acudir al centro sanitario. La integración de la telefarmacia y la atención farmacéutica garantizó la seguridad de las muestras de EC, permitiendo una trazabilidad total del proceso, desde el envío hasta la recogida de estas por parte del paciente. Lo cual asegura en todo momento los resultados y la calidad de los tratamientos.

### REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Declaración de pandemia. 2020 [consultado 19/05/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
2. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Procedimientos de Farmacia Hospitalaria para la gestión del tratamiento con antivirales en la enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-COV-2 (covid-19). Recomendaciones de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [consultado 19/05/2020]. Disponible en: [https://www.sefh.es/fichadjuntos/200319Procedimientos\\_SEFH\\_COVID\\_19.pdf](https://www.sefh.es/fichadjuntos/200319Procedimientos_SEFH_COVID_19.pdf).
3. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Guía de actuación para personas con condiciones de salud crónicas y personas mayores en situación de confinamiento. Estado de alarma por Covid-19 [consultado 19/05/2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/CRONICOS20200403.pdf>.
4. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre la Telefarmacia [consultado 19/05/2020]. Disponible en: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/posicionamientos\\_institucionales/12-POSICIONAMIENTO\\_TELEFARMACIA\\_20200510.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/posicionamientos_institucionales/12-POSICIONAMIENTO_TELEFARMACIA_20200510.pdf).
5. Megias-Vericat J, Monte-Boquet E, Martín-Cerezuela M, Cuéllar-Monreal M, Tarazona-Casany M, Pérez-Huertas P, et al. Pilot evaluation of home delivery programme in haemophilia. *J Clin Pharm Ther.* 2018;1-7. DOI: 10.1111/jcpt.12718.

*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*

