



Marcadores farmacogenéticos para antipsicóticos usados en clínica

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



Hospital Universitario
de La Princesa

.: ÍNDICE .:

EDITORIAL

- Ciencia, música y poesía en homenaje a la figura de Teófilo Hernando

ARTÍCULO

- Marcadores farmacogenéticos para antipsicóticos usados en clínica

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- ¿Son los inhibidores del SGLT2 un nuevo horizonte en la cardioprotección?

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

- Ketamina en el tratamiento agudo de la ideación autolítica

FARMACOVIGILANCIA

- Información sobre los requisitos para la donación internacional de medicamentos
- Datos clínicos observados con el uso de rucaparib (▼Rubraca®) como tratamiento oncológico en tercera línea o posterior
- Riesgo de depresión respiratoria y sedación asociado a Silocalm 1 mg/ml y 2 mg/ml suspensión oral (clobazam)
- Bimatoprost: periorbitopatía e hiperpigmentación del iris
- Eslicarbazepina: uso en el embarazo y otros riesgos
- Oxiconona: abuso y dependencia, y trastornos de la respiración relacionados con el sueño
- Tacrolimus: nefrotoxicidad e interacciones
- Levonorgestrel (Dispositivo IntraUterino-DIU/): Riesgo de expulsión
- Clorhidrato de anagrelida: riesgo de trombosis, tras la interrupción brusca del tratamiento

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Comunicación entre profesionales y con el paciente
- Romilar® jarabe
- Confusión de dosis: velocidad de administración equivocada
- Oramorph®

CASO CLÍNICO:

- Cetoacidosis diabética normoglucémica en paciente ingresado

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
Paola Agueda Camargo Mamani
SUBDIRECTOR UNIDAD ENSAYOS
Manuel Román Martínez
COORDINADOR UNIDAD ENSAYOS
Sergio Luquero Bueno
INVESTIGADORES DOCTORES:
Cristóbal de los Ríos
Francisco Javier Egea Máiquez
Samuel Martín Vilchez
Pablo Zubiaur Precioso
Jesús Novalbos Reina
MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS
Paula Remirez Madorran
Paula Balboa Cadenas

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Marta de los Ríos Rodríguez
Marina Aldama Martín
CONTROL DE CALIDAD
Jaime Pérez Calvo
ENFERMERA DE ENSAYOS
Tamara de la Torre Muñoz
Carmen Mendez-Benegassi Cid
Carmen Candau Ramos
INVESTIGADORES
PREDOCTORALES:

Gonzalo Villapalos García
Paula Soria Chacartegui
MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Diana María Campodónico
Ana Casajus Rey
Antía Gómez Fernández

Raúl Parra Garcés
TÉCNICO DE LABORATORIO:
Alejandro de Miguel Cáceres
Marcos Navares Gómez

Soledad Rubio Domínguez
SECRETARIA DEL SERVICIO:
Irene Román Martínez

Roberto Rodríguez Domínguez
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

José María Serra López-Matencio
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

EDITORIAL

Ciencia, música y poesía en homenaje a la figura de Teófilo Hernando

El pasado 22 de abril, en el Aula Magna “José María Segovia de Arana” de la Facultad de Medicina, en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), la profesora Pura Muñoz-Cánoves vertió sus doctos saberes ante un público muy especial: los 240 alumnos de la asignatura farmacología-2 del Departamento de Farmacología y Terapéutica, miembros de la familia Hernando, profesores y amigos. El estupendo acto académico se repetía por vigesimoquinta vez, para mantener viva la memoria de quien fuera el adelantado de la farmacología española, que la introdujo en la universidad española en el primer tercio del siglo XX, el profesor Teófilo Hernando. Durante el acto, que presidió la profesora Amaya Mendikoetxea, rectora de nuestra UAM, junto con el profesor Carlos Félix Sánchez Ferrer, decano de la Facultad de Medicina, se entregaron los Premios Teófilo Hernando a los mejores trabajos de farmacología realizados por los alumnos de tercer curso de medicina, y los premios a las mejores poesías, concedidas en el marco de la V Convocatoria realizada por el Grupo de Poesía de la Facultad de Medicina.

La protagonista del acto fue la profesora Muñoz-Cánoves, cuya trayectoria científica y académica es harto atractiva. Licenciada en farmacia por la Universidad de Valencia, su espíritu aventurero y sus ansias juveniles de conocer mundo, inspiradas por su madre (como nos comentó en la comida que siguió al acto académico) la llevaron a La Joya, en California, al Instituto de Investigación Scripps. Con el trabajo allí realizado, se doctoró en biología por la UAM. Posteriormente realizó su trabajo posdoctoral en la Universidad de California-San Diego y en Scripps. Tras 9 años de estancia en los EEUU, en 1997 inició su laboratorio como jefa de grupo de Investigación del Cáncer, en Barcelona. En 2022, su grupo se trasladó al Centro de Regulación Genómica de Barcelona, como jefa de Grupo Senior. En 2009 se incorporó a la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona, como coordinadora del grupo de Biología Celular, con el apoyo de ICREA (Instituto Catalán de Investigación y Estudios Avanzados). Actualmente es profesora de investigación ICREA y catedrática de Biología Celular en la Universidad Pompeu Fabra. Desde 2016, es también investigadora senior del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares en Madrid. Entre los premios que ha recibido destacan dos, el del Rey Jaime I y, sobre todo, el Premio Nacional de Investigación Santiago Ramón y Cajal en 2021.

Sin dejar de ser profunda, Pura impartió una Lección didáctica, asequible para todos. Versó sobre su línea de investigación central, el estudio de los mecanismos que regulan la regeneración muscular en fisiología y en la enfermedad. Inició su hilado discurso mostrando una serie de autorretratos de Francisco de Goya, desde su juventud hasta la vejez. Ello le sirvió de introducción al fondo de su discurso que era, nada menos, que el intento de detener el deterioro del músculo estriado en los años avanzados de la vida. Para ello, su grupo (una veintena de colaboradores directos) y sus numerosos colaboradores internacionales, investigan la forma de regenerar el músculo esquelético envejecido reactivando sus células madre (células satélite).

Son curiosas y originales sus observaciones sobre las varias posibilidades en estudio para restaurar la capacidad expansiva de las células satélite quiescentes, más quiescentes en el músculo envejecido, que da lugar a la sarcopenia senil. De las posibilidades que la profesora Muñoz-Cánoves investiga para regenerar músculo (no solo en la vejez, también en enfermedades distróficas), quizás las más interesantes sean las estrategias farmacológicas. No en vano, la 25 Lección Conmemorativa en recuerdo del primer farmacólogo español, don Teófilo, y el marco en que se celebra la Lección, se organiza tradicionalmente por el Departamento de Farmacología y Terapéutica, el Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento y la Fundación que lleva el nombre de don Teófilo.

Entre las estrategias farmacológicas para regenerar el músculo estriado destacó la activación de la autofagia (el sistema de “limpieza” de la célula) con rapamicina o combatiendo la senescencia celular con senolíticos por ejemplo, el inhibidor de tirosina cinasa dasatinib o el antioxidante quercetina, solos o asociados. Presentó también curiosos datos sobre los ritmos circadianos de las células satélite, así como

la separación y caracterización de subtipos de estas células y la forma en que la restricción calórica reactiva las células satélite quiescentes envejecidas.

Me emocioné escuchando el canto gregoriano “veni creator” interpretado por el estupendo Coro de La Princesa. Y me emocioné aún más cuando el Coro cerró el acto cantando el “Gaudemus igitur”. Y aún me emocioné aún más, si cabe, escuchando las sentidas, bonitas y poéticas palabras de nuestra rectora, Amaya Mendikoetxea. Para cerrar el acto académico de la 25 Lección, mencionó unos versos de la poetisa uruguaya Cristina Peri Rossi,

que rezan así: “*El futuro es la sombra del pasado en los rojos rescoldos de un fuego venido de lejos, no se sabe de dónde*”. Tras el acto, la rectora escribió en su cuenta de Twitter lo siguiente: “*Un placer presidir este acto de @Fundación TH en @UAM_Medicina. Ciencia, música y poesía en homenaje a la figura de Teófilo Hernando*”. Y añadía, con una foto de la portada del Volumen IV del Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM: “*Comparto con vosotros este libro de poemas que me regalaron ayer en el @Fundación TH y @UAM_Medicina con el verso escrito*”. Y comentaba una curiosa coincidencia: “No sé qué conste-

lación de eventos se ha tenido que producir para que a la vez que yo elegía esos versos para concluir el acto en @UAM_Medicina, Peri Rossi los elegiría también para finalizar su discurso del Premio Cervantes 2021, el mismo día y hora que la Lección Conmemorativa. ¡Hermosas palabras!

Antonio GARCÍA GARCÍA

Médico y Catedrático emérito de la Universidad Autónoma de Madrid

Presidente de la Fundación Teófilo Hernando

ARTÍCULO

Marcadores farmacogenéticos para antipsicóticos usados en clínica

Elena VARELA PIÑÓN¹, Pablo ZUBIAUR²

¹Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de La Princesa.

²Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa.

Introducción

Los antipsicóticos son fármacos ampliamente utilizados en la práctica clínica para tratar numerosas enfermedades. En 1950, con intención de crear un antihistamínico, se descubre la clorpromazina. Tras advertirse su efecto sedante en pacientes psicóticos, se convierte en el primer antipsicótico, formando parte de un grupo de fármacos que se siguen desarrollando hasta llegar a la clasificación actual: antipsicóticos de primera generación (típicos) y antipsicóticos de segunda generación (atípicos) (1).

Los antipsicóticos típicos, mediante el bloqueo de los receptores de dopamina D2 (DRD2), mejoran los síntomas positivos de los pacientes como agitación, alucinaciones, manía, delirios, etc., que se deben a una hiperactividad dopaminérgica en la vía mesolímbica. Sin embargo, como consecuencia del bloqueo de estos receptores y la reducción de dopamina, se produce un síndrome extrapiramidal con una clínica similar al Parkinson (lo que se conoce como parkinsonismo). También se produce una disfunción dopaminérgica en la vía mesocortical que produce lo que se conoce como síntomas negativos: anhedonia, enlentecimiento de movimientos o disminución de la capacidad para experimentar placer (2).

La necesidad de evitar estas reacciones adversas (RAM) acabó derivando en una segunda generación de antipsicóticos (atípicos), desplazando como primera elección a los anteriores, que actúan igualmente como antagonistas de DRD2, pero añadiendo una actividad antagonista sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT2A y 5-HT1A y un agonismo parcial sobre D2 en el caso del aripiprazol. Esto permite liberar una cantidad de dopamina suficiente en la sustancia nigroestriada que disminuye el síndrome extrapiramidal y mejora también la apatía, el enlentecimiento del movimiento y los demás síntomas negativos.

Los antipsicóticos se metabolizan principalmente vía hepática mediante el sistema enzimático citocromo P450, en el que están implicadas numerosas enzimas que condicionan la respuesta al tratamiento dependiendo de los distintos fenotipos metabolizadores. Así, encontramos hasta cinco fenotipos farmacogenéticos: metabolizador lento (PM), intermedio (IM), normal (NM), rápido (M) y ultrarrápido (UM). El papel de la farmacogenética es determinar los fenotipos de los pacientes para poder recomendar ajustes terapéuticos, aumentando la dosis en pacientes potencialmente relacionados con una falta de respuesta o reduciéndola en pacientes con riesgo de sufrir RAM. De esta manera, mejora la adherencia, seguridad y la eficacia del tratamiento.

El objetivo de este documento es recoger todas las recomendaciones de las guías farmacogenéticas publicadas hasta la fecha para los antipsicóticos comercializados en España, con el fin de orientar al clínico a la hora de escoger tratamiento y evitar toxicidad o fracaso terapéutico.

Métodos

Se ha revisado la base de datos *The Pharmacogenetics Knowledgebase* (PharmGKB), que resume las guías farmacogenéticas publicadas por *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG), *Canadian Pharmacogenomics Working Group* (CPNDS), *French National Network of Pharmacogenetics* (RNPG) y Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF).

Resultados

A continuación, se describe de manera resumida las recomendaciones encontradas:

Antipsicóticos típicos:

- **HALOPERIDOL**

Los PM para CYP2D6 presentan un mayor riesgo de RAM mientras que los UM presentan un riesgo elevado de que la terapia no sea efectiva. Se recomienda utilizar un 60% de la dosis

estándar de haloperidol para PM y aumentar un 50% la dosis estándar o una alternativa terapéutica para UM (3).

• PIMOZIDA

Los PM para CYP2D6 presentan un riesgo de prolongación del intervalo QT, por lo que se recomienda no usar más del 50% de la dosis máxima estándar (>12 años 10 mg/día; <12 años 0,05 mg/kg/día hasta un máximo de 2 mg/día); los pacientes IM también presentan dicho riesgo, aunque en menor medida, por lo que se recomienda no usar más del 80% de la dosis máxima estándar (>12 años 16 mg/día; <12 años 0,08 mg/kg/día hasta un máximo de 3 mg/día) (4).

• ZUCLOPENTIXOL

Los UM para CYP2D6 podrían presentar concentraciones subterapéuticas; si la respuesta es insuficiente, se puede aumentar como máximo un 50% de la dosis estándar. En PM, donde el riesgo de RAM puede ser elevado, se recomienda administrar el 50% de la dosis estándar; del mismo modo, para IM, se recomienda administrar el 75% de la dosis estándar (5).

Para el resto de fármacos de este grupo comercializados en España (clorpromazina, levomepromazina, periciazina, droperidol, flupentixol, loxapina y sulpirida), no hay recomendaciones que tener en cuenta en la actualidad. Sin embargo, se conoce que levomepromazina se metaboliza por CYP2D6 y droperidol por CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C19, por lo que, en un futuro, podría haber evidencias clínicas y nuevas recomendaciones para dichos fármacos.

Antipsicóticos atípicos:

• ARIPIRAZOL

Los PM para CYP2D6 presentan un aumento en la suma de las concentraciones plasmáticas de aripirazol y su metabolito activo, lo que se asocia a un aumento de RAM; se recomienda

prescribir 68-75% de la dosis máxima estándar sin superar los 10 mg/día (6).

• RISPERIDONA

Los PM para CYP2D6 presentan un riesgo elevado de fracaso terapéutico (26%); estos pacientes presentan un aumento de las concentraciones plasmáticas de risperidona (que cruza la barrera hematoencefálica con mayor facilidad) con respecto a su metabolito activo, paliperidona; se recomienda usar un 67% de la dosis estándar y del 50% si aparecen RAM del sistema nervioso a dosis reducidas. Los UM para CYP2D6 presentan también un riesgo elevado de fracaso terapéutico (37%); estos pacientes presentan un aumento de las concentraciones plasmáticas de paliperidona con respecto a risperidona; se recomienda usar un fármaco alternativo o usar la dosis máxima como si se prescribiera paliperidona (el metabolito activo) directamente (7).

• QUETIAPINA

Los PM para CYP3A4 presentan una concentración plasmática 3,2 veces superior a la de metabolizadores normales (NM). Además, se reduce la formación del metabolito N-desalquilquetiapina, responsable del efecto antidepressivo; se recomienda usar un fármaco alternativo para pacientes tratados con quetiapina por depresión; para el resto de indicaciones, se recomienda usar un 30% de la dosis recomendada (8).

Para el resto de fármacos de este grupo comercializados en España (amisulprida, clozapina, olanzapina, ziprasidona y sertindol) no hay recomendaciones que tener en cuenta en la actualidad. Sin embargo, se conoce que clozapina se metaboliza por el CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19 y CYP2D6. Olanzapina por CYP1A2 y CYP2D6. Sertindol por CYP2D6 y CYP3A4. En un futuro podría haber evidencias clínicas y nuevas recomendaciones para dichos fármacos.

Discusión

La Unidad de Farmacogenética del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa, constituida en el año 2000, ha colaborado con la medicina asistencial en la determinación de los fenotipos metabolizadores de los pacientes, ayudando así a individualizar la farmacoterapia tanto en la elección del fármaco como en la dosis indicada, en el contexto de la iniciativa PriME-PGx para la implementación de la farmacogenética (marca registrada) (9). En la actualidad, ofrece el genotipado de prácticamente todos los farmacogenes que tienen guías farmacogenéticas publicadas, incluidos los relevantes para el manejo de pacientes de psiquiatría. Estas pruebas se pueden solicitar a través de HCIS/Modulab eligiendo el perfil de farmacogenética de "neuropsiquiatría" (PNSQ), que contiene *CYP2D6* y las recomendaciones para todos los antipsicóticos aquí recogidos. Además, se incluye *CYP2C9* y *CYP2C19* y recomendaciones posológicas para inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (fluvoxamina y paroxetina - *CYP2D6*; citalopram, escitalopram y sertralina - *CYP2C19*), para antidepressivos tricíclicos (clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, amitriptilina - *CYP2C19* y *CYP2D6*) y siponimod - *CYP2C9*.

Aplicar estos biomarcadores de manera rutinaria permite disminuir las reacciones adversas, ajustar la dosis de manera temprana, la obtención del efecto esperado y aumentar la adherencia al tratamiento por parte del paciente. Esto se traduce en una mejora de la calidad de vida del paciente y en una mayor sostenibilidad del sistema sanitario. En definitiva, queda clara la necesidad de individualizar, en la medida de lo posible, la asistencia médica a cada paciente según sus características genéticas.

REFERENCIAS

- Baldessarini RJ. Comentario: el estado actual de la psicofarmacología y la psiquiatría. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 2011;4(1):5-8. doi:10.1016/j.rpsm.2011.03.001
- Darbà J, Minoves A, Rojo E, Jimenez F, Rejas J. Eficacia de los antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento de los síntomas negativos de esquizofrenia: un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 2011;4(3):126-143. doi:10.1016/j.rpsm.2011.02.005
- KNMP Pharmacogenetics Working Group. CYP2D6: haloperidol (1551/1552/1553). Accessed May 4, 2022. <https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0001552.PDF>
- KNMP Pharmacogenetics Working Group. CYP2D6: pimozide (2447/2448/2449). Accessed May 4, 2022. <https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0002447.PDF>
- KNMP Pharmacogenetics Working Group. CYP2D6: zuclopenthixol (1547/1548/1549). Accessed May 4, 2022. <https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0001548.PDF>
- KNMP Pharmacogenetics Working Group. CYP2D6: aripirazole (1541/1542/1543). Accessed May 4, 2022. <https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0001543.PDF>
- KNMP Pharmacogenetics Working Group. CYP2D6: risperidone (1535/1536/1537). Accessed May 4, 2022. <https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0001543.PDF>
- KNMP Pharmacogenetics Working Group. CYP2D6: quetiapine (2393/2394/2395). Accessed May 4, 2022. <https://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0002394.PDF>
- Zubiaur P, Mejía-Abril G, Navares-Gómez M, et al. PriME-PGx: La Princesa University Hospital Multidisciplinary Initiative for the Implementation of Pharmacogenetics. *JCM*. 2021;10(17):3772. doi:10.3390/jcm10173772

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

¿Son los inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa 2 un nuevo horizonte en la cardioprotección?

Paula REMÍREZ MADORRÁN

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Bhattarai M, Salih M, Regmi M, Al-Akchar M, Deshpande R, Niaz Z, Kulkarni A, Siddique M, Hegde S. Association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and other risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 4;5(1):e2142078. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.42078. PMID: 34985519; PMCID: PMC8733833.

Los inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) han demostrado un alto beneficio cardiovascular en pacientes con diabetes tipo II y otros factores de riesgo tras realizar un meta-análisis de 10 estudios previamente seleccionados.

El co-transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), es una proteína ubicada principalmente en las células tubulares del riñón y es el responsable del 90% de la reabsorción de glucosa en la orina. Debido a esta capacidad de modificar la concentración de glucosa en el torrente sanguíneo, los inhibidores de este co-transportador, los iSGLT2, fueron aprobados inicialmente como anti-diabéticos (1,2).

Conforme han ido avanzando los estudios y los años, se ha podido saber, que este tipo de fármacos también poseen propiedades cardioprotectoras. Es por ello por lo que este meta-análisis tenía como objetivo principal actualizar la magnitud del beneficio cardiovascular asociado a iSGLT-2.

Este meta-análisis asegura una generalización de los datos de los pacientes, ya que todos ellos, independientemente de sus comorbilidades (con o sin diabetes, con o sin factores de riesgo, con o sin insuficiencia cardíaca) fueron analizados de manera conjunta. Además se ha centrado en los resultados en ambos sexos, y grupos de diferente edad y raza. Se llevó a cabo este procedimiento ya que es esencial si el objetivo era usar los iSGLT2 como terapia estándar (3-5).

Los dos autores de este reciente meta-análisis buscaron artículos en las bases de datos médicas más relevantes y ampliaron su búsqueda en actas de congresos y listas de referencia hasta enero del pasado año. Se llegó hasta los estudios finalmente seleccio-

ados siguiendo la guía PRISMA, un diagrama de flujo proporciona la estrategia para obtener todos los estudios elegibles. Se seleccionaron los criterios estándar de búsqueda y las características basales que debían tener los ensayos clínicos seleccionados. Fueron un total de 568 estudios evaluados, de los cuales 52 fueron elegidos tras una revisión del resumen y finalmente únicamente 10 se incluyeron en el análisis debido a su alta calidad.

La variable principal del meta-análisis fue la muerte por problemas cardiovasculares o ingreso por insuficiencia cardíaca. Por otro lado, las secundarias fueron los eventos ventos adversos cardiovasculares mayores (MACE): infarto de miocardio, ictus y accidente cerebrovascular. Una $p < 0,05$ bilateral se consideró estadísticamente significativa en todos los análisis.

Los 10 ensayos clínicos estudiados incluían un total de 71.553 pacientes con factores de riesgo cardiovasculares, 39053 recibieron tratamiento con iSGLT2 y 32.500 recibieron placebo. El seguimiento se realizó durante una media de 2,3 años.

La variable principal de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca se produjo en el 8,10% de los pacientes asignados al tratamiento con iSGLT2 en comparación con el 11,56% del grupo de placebo, una diferencia significativa con odds ratio de 0.67 [IC95% = 0.55-0.80] ($p < 0.001$).

Por otro lado, los pacientes que recibieron iSGLT2 también presentaron un menor número de eventos MACE. Estos acontecimientos se produjeron en el 9,82% en el grupo tratamiento frente al 10,22% del grupo placebo, con OR de 0.90 [IC 95%, 0.81-0.99]; $p = 0.03$. Las hospitalizaciones y las visitas al

servicio de urgencias por insuficiencia cardíaca también se redujeron con los inhibidores de SGLT2; 4,37% frente a 6,81% del grupo placebo (OR 0.67 [IC95% = 0.62-0.72] $p < 0.001$). Las muertes de causa cardiovascular también se redujeron con iSGLT2 (4,65%) frente a placebo (5,14%) (OR = 0,87 [IC95% = 0,79-0,97]; $P = 0,009$).

Sin embargo, es importante destacar que no se observaron reducciones en el infarto agudo de miocardio evaluado en 5 de los 10 estudios incluidos. Este acontecimiento se produjo en el 4,66% de los que tomaron inhibidores de SGLT2, en comparación con el 4,70% del grupo de placebo, una diferencia no significativa (OR = 0.95 [IC95% = 0.87-1.03]; $p = 0.22$). Esto se debe probablemente al hecho de que los iSGLT2 no tienen propiedades antiangiogénicas ni efectos vasodilatadores conocidos (4, 7).

Se analizaron también las variables del estudio a través de los subgrupos. Se observó el mismo beneficio en función del sexo, la edad (menor o mayor de 65 años), y la raza.

Finalmente, tras este meta-análisis se han obtenido una serie de resultados que respaldan la eficacia y seguridad de los fármacos iSGLT2 como terapia cardiovascular ya que aseguran una mejora en la mortalidad y morbilidad de este tipo de enfermedades. Futuros estudios prospectivos más a largo plazo encaminarán a esta familia de fármacos hacia una recomendación cardioprotectora.

REFERENCIAS

- Baldessarini RJ. Comentario: el estado actual de la psicofarmacología y la psiquiatría. R1. Butler J, Usman MS, Khan MS, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail. 2020;7(6):3298-3309. doi:10.1002/ehf2.13169
- Docherty KF, McMurray JJV. SOLOIST-WHF and updated meta-analysis: sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors should be initiated in patients hospitalized with worsening heart failure. Eur J Heart Fail. 2021;23(1):27-30. doi:10.1002/ehf.2075
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019. 2019;393(10166):31-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
- Bhattarai M, Saleh M, Regmi M, Al-Akchar M, Deshpande R, Niaz Z, Kulkarni A, Siddique M, Hegde S. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Other Risk Factors for Cardiovascular Disease: A Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022 Jan 4;5(1):e2142078. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.42078. PMID: 34985519; PMCID: PMC8733833.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2020;383(15):1425-1435. doi:10.1056/NEJMoa2004967

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

Ketamina en el tratamiento agudo de la ideación autolítica

María TORRES RUFAS

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa,
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Abbar M, Demattei C, El-Hage W, Llorca PM, Samalin L, Demaricourt P, Gaillard R, Courtet P, Vaiva G, Gorwood P, Fabbro P, Jollant F. Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial. BMJ. 2022;376:e067194.

A nivel mundial el suicidio es la cuarta causa de muerte entre los 15 y los 29 años (1). Aunque anualmente se suicidan 703.000 personas, las tentativas se sitúan entre 7 y 14 millones (1,2). Con esta elevadísima incidencia es fundamental un adecuado manejo de las crisis autolíticas.

Hasta el momento las opciones terapéuticas disponibles con evidencia científica (los antidepresivos, la clozapina, el litio y la psicoterapia) tardan semanas en hacer efecto y otras medidas como la hospitalización, los ansiolíticos y los hipnóticos tienen una evidencia limitada en cuanto a su eficacia (2).

Recientemente varios estudios han demostrado que la ketamina disminuye rápidamente la ideación autolítica (2).

placebo, realizado en 7 hospitales universitarios de Francia.

Se incluyeron 156 pacientes que fueron tratados con ketamina (0,5 mg/kg) comparada con placebo (solución salina al 0,9%) en dos infusiones de 40 minutos, separadas 24 horas entre sí y posteriormente fueron seguidos durante 6 semanas. Además, estos pacientes mantuvieron su tratamiento habitual (Tabla 1).

Se llevó a cabo una aleatorización por bloques y estratificada quedando 73 asignados al grupo de ketamina y 83 al grupo de placebo. Los pacientes se estratificaron en tres grupos en función de su patología de base: trastorno

bipolar (26 tratados con ketamina y 26 con placebo), trastorno depresivo (26 tratados con ketamina y 30 con placebo) y otros diagnósticos (21 tratados con ketamina y 27 con placebo).

Participantes

Los pacientes debían ser mayores de 18 años; tener una puntuación total superior a 3 en la Escala de Ideación Suicida (SSI) calificada por el médico; ser admitidos voluntariamente en el hospital; hablar francés; ser capaces de dar su consentimiento informado; y tener un seguro médico. Se excluyeron a los pacientes con antecedentes de esquizofrenia u otros trastornos psicóticos según los criterios de la 4ª edi-

Tabla 1. Medicación habitual de los pacientes.

Métodos

Diseño del estudio

Se trata de un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, de superioridad y controlado con

Medicación habitual nº(%)	Trastorno bipolar		Depresión		Otros trastornos	
	Ketamina	Placebo	Ketamina	Placebo	Ketamina	Placebo
Litio	1 (3,8)	4 (15,4)	1 (3,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Antipsicóticos	12 (46,2)	16 (61,5)	8 (30,8)	13 (43,3)	10 (47,6)	7 (25,9)
Antiepilépticos	4 (15,4)	11 (42,3)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)	1 (3,7)
Antidepresivos	8 (30,8)	12 (46,2)	5 (19,2)	12 (40)	5 (23,8)	4 (14,8)
Ansiolíticos	14 (53,8)	12 (46,2)	14 (53,8)	18 (60)	10 (47,6)	12 (44,4)
Hipnóticos	2 (7,7)	3 (11,5)	1 (3,8)	3 (10)	2 (9,5)	4 (14,8)
Analgésicos	5 (19,2)	1 (3,8)	2 (7,7)	0 (0)	3 (14,3)	1 (3,7)

ción del Manual para el diagnóstico y estadística de los trastornos mentales (DSM-IV); trastornos de personalidad esquizoide o esquizotípica; presencia de síntomas psicóticos en la entrevista inicial; dependencia de sustancias durante el mes anterior (excepto nicotina o cafeína); análisis de orina positivo para sustancias ilícitas (excepto cannabis); embarazo o lactancia; condición somática inestable; contraindicación conocida o sospechada para la ketamina; anomalías clínicamente importantes encontradas durante el examen clínico, pruebas biológicas o electrocardiograma; hipertensión no controlada o con cifras superiores a 180/100 mmHg; terapia electroconvulsiva concomitante; participación actual o en los últimos 3 meses en otro estudio de intervención; pacientes bajo tutela o tutela judicial.

Objetivos

La variable principal a estudio fue la remisión completa de la ideación suicida a los 3 días valorado con la escala SSI. Esta escala nos da unos valores de 0 a 38, indicando las puntuaciones más altas mayor ideación suicida (3). Los investigadores de este estudio establecieron que una puntuación ≤ 3 era indicativo de remisión completa de ideación suicida. Estas evaluaciones clínicas se realizaron a los 40 minutos de la primera infusión, a las 2 horas, a las 4 horas, en el día 1 (antes de la segunda infusión), en el día 2 y en el día 3.

Las variables secundarias incluyeron las tasas de remisión en puntos temporales intermedios; los cambios en las puntuaciones entre el inicio y el día 3 de SSI calificadas por médicos y pacientes, el Inventario de 30 ítems de Sintomatología Depresiva (IDS-C30), la Escala Analógica Visual del dolor físico y psicológico autoevaluado (PPP-VAS), la Escala de Desesperanza de Beck (BHS), la Escala de Impresión Clínica Global (CGI); las tasas de intentos de suicidio (CSSRS) durante el período de 3 días; y los efectos adversos del tratamiento en cada brazo (con la Escala de Calificación de la Manía de Young – YMRS–, el Inventario de Efectos Adversos Calificado por el Paciente – PRISE– y la Escala breve de Evaluación Psiquiátrica – BPRS–). En la semana 6, los resultados secundarios fueron las tasas de remisión del suicidio en ambos brazos.

Análisis estadístico

La hipótesis era una diferencia absoluta del 45% en la resolución de la ideación autolítica en el día 3 entre

los dos brazos para cada una de las categorías diagnósticas. Para obtener significación estadística (con un poder del 85%, un riesgo α bilateral del 5%), se calculó que una muestra de 156 pacientes (52 para cada categoría diagnóstica, 26 por brazo) era suficiente. Las tasas de pacientes con SSI ≤ 3 en el día 3 se compararon entre los dos brazos mediante un modelo de regresión logística y, si la interacción era significativa, se realizó la comparación entre brazos dentro de cada una de las categorías diagnósticas. Se realizaron las correcciones de Holm para ajustar las comparaciones múltiples. Las razones de probabilidad asociadas se estimaron con un intervalo de confianza del 95% con el método de verosimilitud del perfil. Se utilizaron modelos mixtos lineales para examinar el efecto de la ketamina en comparación con el placebo a lo largo del tiempo, en las puntuaciones utilizadas como criterios de valoración secundarios. Se probaron el tiempo, el fármaco y el tiempo por interacción del fármaco, analizando cada uno de los grupos de diagnóstico cuando la interacción con el brazo fue significativa. Las asociaciones entre el tratamiento, las ideas suicidas y el dolor psicológico se exploraron con un modelo de mediación. Los pacientes se analizaron según el principio de intención de tratar. El análisis se hizo con el programa informático R.

Resultados

Población

El ensayo se realizó desde el 13 de abril de 2015 hasta el 12 de marzo de 2019, con un total de 156 participantes. Durante el estudio 13 pacientes revocaron el consentimiento, 16 se perdieron y 1 falleció por suicidio, completando el estudio 60 de los 73 (82%) del grupo de ketamina y 66 de los 83 (80%) del grupo de placebo.

Con respecto a las características de la población, el 93,1% y el 85,4% de los participantes tratados con ketamina y placebo, respectivamente, tenían antecedentes de intento autolítico. En la inclusión, las tendencias suicidas eran graves (al menos 10 puntos sobre 32 en la sección riesgo autolítico de la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional MINI 5.0) en el 97,3% y en el 86,6% de los pacientes tratados con ketamina y placebo, respectivamente. Además, todos los pacientes permanecieron ingresados el día 3, siendo la tasa de hospitalización del brazo de la ketamina frente al del placebo del 41,8% frente al 53,4% a las 2 semanas, del 31,7% frente al 34,4% a las 4 semanas

y del 11,7% frente al 22,7% a las 6 semanas, respectivamente.

Eficacia

En el día 3, la remisión total de la ideación autolítica fue del 63% en los pacientes tratados con ketamina frente al 31,6% en los tratados con placebo (OR=3,7, $p<0,001$) (Tabla 2). La remisión comenzó a los 40 minutos de la infusión, siendo a las 2 horas del 43,8% en los pacientes tratados con ketamina frente al 7,3% de los tratados con placebo.

El efecto difirió en función de la comorbilidad, mostrándose una diferencia significativa para los pacientes con trastorno bipolar (OR=14,1, $p<0,001$), una diferencia moderada no significativa para los pacientes con otros trastornos psiquiátricos (OR 3,7, $p=0,07$) y sin diferencias significativas para los pacientes con depresión (OR 1,3, $p=0,6$) (Tabla 2).

Las diferencias en la remisión total de la ideación suicida se mantuvieron durante el resto del estudio, siendo la remisión en la semana 6 del 69,5% en el brazo de la ketamina frente al 56,3% en el del placebo. Aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en la semana 6 ya que con el tiempo se redujeron las tendencias suicidas en el grupo de placebo.

En el día 3 se obtuvieron diferencias significativas de hasta 7 puntos en la escala SSI calificadas por médicos y de hasta 4,5 puntos en la calificada por pacientes (Tabla 2). También se obtuvieron diferencias significativas en las puntuaciones medias de depresión, de dolor psicológico, de desesperanza y de impresión clínica global (Tabla 2). En el dolor físico hubo una diferencia no significativa de 4 puntos (Tabla 2). Además, se observó una asociación alta entre el dolor psicológico y las puntuaciones de SSI calificada por el paciente ($p<0,001$).

Con respecto a los intentos autolíticos, en los 3 primeros días hubo 1 intento en el brazo de ketamina y ninguno en el del placebo. Durante las 6 semanas del estudio, el 9,8% y el 8,2% de los participantes tratados con placebo y ketamina, respectivamente, intentaron suicidarse (Tabla 2). Entre el día 4 de estudio y la semana 6, hubo 1 suicidio, en el brazo de la ketamina.

Seguridad

Ningún paciente presentó aumentos en las puntuaciones de YMRS y BPRS. Los efectos adversos durante los 3 primeros días fueron del 23,3% para el brazo de la ketamina frente al

8,4% para el brazo del placebo. Todos fueron menores y en concreto, en los pacientes tratados con ketamina, los más frecuentes fueron la sedación, la despersonalización y las náuseas.

Discusión

Los resultados obtenidos muestran la eficacia de la ketamina en el tratamiento agudo de intentos autolíticos: la remisión total de la ideación era el doble en los pacientes tratados con ketamina a las 72 horas de su administración. Además, no sólo disminuye la ideación autolítica, sino que reduce otros síntomas acompañantes como la depresión, el dolor psicológico y la desesperanza, mejorando la impresión clínica.

El efecto de la ketamina depende de la comorbilidad. En el trastorno bipolar el efecto fue fuerte, en otros trastornos fue moderado no significativo y en la depresión fue leve no significativo. Si bien es cierto que el grupo de la depresión contenía la proporción más baja de sujetos tratados con ketamina (42% frente al 62% del trastorno bipolar y al 84% de otros diagnósticos) y la más alta de sujetos tratados con placebo (36% frente al 28% del trastorno bipolar y al 31% de otros diagnósticos). De hecho, un metaanálisis de 24 ensayos clínicos que analizó 1877 pacientes con depresión tratados con ketamina demostró que asociaba significativamente una mejora tanto en las tasas de remisión y la gravedad de la depresión como en la tendencia suicida (4).

Los intentos autolíticos fueron menos frecuentes para el brazo de la ketamina en los grupos del trastorno bipolar y de otros trastornos, mientras que en el grupo de la depresión fueron menos frecuentes en el brazo del placebo. No obstante, los pacientes que intentaron suicidarse a lo largo del estudio, o no mostraron una respuesta a la ketamina o ésta fue tardía. En cualquier caso, el porcentaje de intentos autolíticos durante las 6 semanas del estudio (8,2% para el brazo de la ketamina y 9,8% para el brazo del placebo) fue inferior a los porcentajes habituales (del 26,4% a las 4 semanas y del 40,8% a las 12 semanas posteriores al intento autolítico) (5).

Además, a diferencia de las opciones terapéuticas actuales, el efecto de la ketamina es rápido, lo que facilitaría el manejo de la crisis, permitiendo a los pacientes realizar un tratamiento a lar-

Tabla 2. Comparación de los resultados obtenidos en los distintos grupos de pacientes según el tratamiento recibido.

	Ketamina	Placebo	p
A LOS 3 DÍAS			
% de remisión total de ideación autolítica:			
- Total	63	61,6	0,001
- Trastorno bipolar	84,6	28,0	<0,001
- Depresión	42,3	35,7	0,6
- Otros diagnósticos	61,9	30,8	0,07
Ideación autolítica valorada por médico (puntuación SSI)	1,0 (0-8,0)	8,0 (2,0-15,5)	<0,001
Ideación autolítica valorada por paciente (puntuación SSI)	7,0 (4,0-12,0)	11,5 (7,0-16,2)	0,02
Depresión (puntuación IDS-C30)	17,4±12,1	24,2±12,7	0,002
Desesperanza (puntuación BHS)	9,0 (4,0-15,0)	13,0 (8,0-17,0)	0,01
Dolor psicológico (puntuación PPP-VAS)	3,7 (0,3-6,3)	5,0 (2,0-8,0)	0,03
Dolor físico (puntuación PPP-VAS)	0,1 (0,0-3,0)	0,5 (0,0-3,5)	0,8
Impresión clínica global (puntuación CGI)	3,81 (1,5-7)	4,55 (1,4-2)	<0,05
% de intentos autolíticos:			
- Total	1,3	0	
A LAS 6 SEMANAS			
% de remisión total de ideación autolítica:			
- Total	69,5	56,3	0,7
% de intentos autolíticos:			
- Total	8,2	9,8	
- Trastorno bipolar	0	2,4	
- Depresión	6,3	1,2	
- Otros diagnósticos	1,3	6,1	

go plazo desde una mayor estabilidad, que probablemente sea más eficiente.

En cuanto a la seguridad, la ketamina tiene un buen perfil: los efectos adversos fueron tan sólo un 12% más que en tratados con placebo y todos ellos menores.

Por otro lado, si se confirmara que el dolor psicológico es un mediador de la ideación autolítica, se abrirían nuevos frentes en su manejo. Hay estudios que sugieren que la población con antecedentes de intentos autolíticos tiene consumo elevado de opioides debido al dolor psicológico que padecen (6). De hecho, la buprenorfina reduce rápidamente la ideación autolítica en pacientes con trastornos psiquiátricos (6).

Los resultados de este ensayo clínico ofrecen nuevas dianas en el trata-

miento de las crisis autolíticas. No obstante, se necesitaría realizar estudios con mayor tamaño muestral y con un periodo de seguimiento mayor.

Otra limitación del ensayo es el posible compromiso del enmascaramiento por los efectos adversos asociados a la ketamina como la despersonalización, la agitación y el temblor. Para evitarlo en ensayos posteriores se recomendaría compararlo con otros fármacos como el midazolam (2).

Aunque en 2019 se aprobara el uso de la esketamina para el manejo agudo de los trastornos depresivos mayores resistentes al tratamiento, la ketamina tiene unas tasas de respuesta, remisión y disminución del riesgo autolítico superiores (4,7).

REFERENCIAS

1. Suicidio. Organización mundial de la Salud. Publicado 17 junio 2021. Accedido 28 marzo 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/suicide>
2. Abbar M, Demattei C, El-Hage W, Llorca PM, Samalin L, Demaricourt P, Gaillard R, Courtet P, Vaiva G, Gorwood P, Fabbro P, Jollant F. Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2022;376:e067194.
3. Beck AT, Steer RA, Ranieri WF. Scale for Suicide Ideation: psychometric properties of a self-report version. *J Clin Psychol*. 1988;44:499-505.
4. Bahji A, Vázquez GH, Zarate CA Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;278:542-555.
5. Forte A, Buscajoni A, Fiorillo A, Pompili M, Baldessarini RJ. Suicidal Risk Following Hospital Discharge: A Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2019;27(4):209-216.
6. Courtet P, Nobile B, Olié É. Soyons plus ambitieux pour traiter le suicide - La vieillesse et la mort, problématiques comportementales et sociétales. *Med Sci (Paris)*. 2020;36(12):1207-1212.
7. Ficha técnica de Spravato®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191410001/FT_1191410001.html (Acceso: Marzo 2022)

FARMACOVIGILANCIA

Información sobre los requisitos para la donación internacional de medicamentos

Recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 4 de marzo de 2022
Referencia: AEMPS, 04/2022

- La donación de medicamentos debe realizarse únicamente a través de los canales adecuados, con la autorización expresa de la AEMPS, y en ningún caso deben donarse medicamentos devueltos por la ciudadanía
- Los requisitos para la donación son necesarios para garantizar que los medicamentos se encuentran en las condiciones óptimas de conservación y así asegurar su calidad y eficacia

La movilización internacional de solidaridad ciudadana para proporcionar ayuda a la población ucraniana en la actual crisis incluye medicamentos. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recuerda que la donación de medicamentos debe realizarse únicamente a través de los canales adecuados, es decir, con la autorización expresa de la AEMPS. En ningún caso, además, deben donarse medicamentos devueltos por la ciudadanía.

De acuerdo a las recomendaciones de la OMS y a la legislación vigente, los medicamentos donados deben tener las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia que aquellos comercializados en nuestro país. Para lo cual los medicamentos deben provenir del canal de suministro controlado que garantiza que se cumplen las Normas de Correcta Distribución y, por tanto, la calidad de los productos.

La AEMPS dispone en su web de toda la información necesaria sobre el proceso de autorización de exportaciones de medicamentos en concepto de donaciones humanitarias: <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/distribucion-farmaceutica/donaciones-de-medicamentos/>.

- "En los pacientes metabolizadores lentos para CYP2D6 se recomienda evitar el empleo de tramadol o codeína por falta de eficacia".



- "Los pacientes metabolizadores ultrarrápidos para CYP2D6 presentan riesgo de toxicidad grave con tramadol o codeína".

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

Datos clínicos observados con el uso de rucaparib (▼ Rubraca®) como tratamiento oncológico en tercera línea o posterior

Recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 29 de abril de 2022
Referencia: MUH, 03/2022

- Los datos preliminares del estudio ARIEL4, indican que las pacientes que recibieron rucaparib como tratamiento en tercera línea o posterior de cáncer de ovario tienen peores resultados en términos de supervivencia global que aquellas que recibieron quimioterapia
- La EMA ha iniciado una revisión de los datos de este estudio para evaluar el impacto de esta información en relación con el uso de rucaparib en pacientes adultas que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia basada en platino
- Mientras se lleva a cabo esta revisión se recomienda que los médicos no inicien nuevos tratamientos con rucaparib en esta indicación
- Esta recomendación no aplica a la indicación de uso de rucaparib en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento después de la quimioterapia
- Los datos de seguridad observados con rucaparib en el estudio ARIEL4 parecen consistentes con el perfil de seguridad conocido para este medicamento
- La AEMPS informará puntualmente de los resultados de la evaluación del CHMP y de las medidas regulatorias que se deriven de ellos

Rubraca (rucaparib) es un medicamento oncológico que recibió autorización condicional en mayo de 2018 para su utilización en "monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia basada en platino" (indicación de 'tratamiento en tercera línea o posterior'). Esta autorización inicial se basó en datos de tasa de respuesta global observados en pacientes incluidas en dos ensayos clínicos de un solo brazo (estudios CO-338-010 y CO-338-017), es decir, sin llevar a cabo una evaluación comparada.

En el contexto de esta aprobación condicional, el laboratorio (denominado titular de la autorización de comercialización o TAC) se comprometió a presentar los resultados de un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, abierto y aleatorizado que evaluara la eficacia y seguridad de rucaparib frente a quimioterapia en el tratamiento de cáncer de ovario recidivante (estudio ARIEL4) del que ya se han obtenido los primeros resultados.

En este estudio se observa una diferencia en favor de rucaparib en la variable principal de eficacia (supervivencia libre de progresión, es decir, el tiempo que tarda el cáncer en empeorar o reaparecer).

Sin embargo, se ha observado que las pacientes tratadas con quimioterapia tienen mejores resultados en términos de supervivencia global (SG) que las tratadas con rucaparib.

La autorización de rucaparib se modificó en enero de 2019 para incluir una nueva indicación de uso: monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, en recidiva, sensible al platino, que responde completa o parcialmente a la quimioterapia con platino" (indicación de 'mantenimiento'). Es decir, un tratamiento que retrasa el empeoramiento o la reaparición de la enfermedad después de que el cáncer haya remitido parcial o completamente después de un tratamiento previo basado en platino. Esta autorización se basó en el beneficio observado en un ensayo clínico fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, que actualmente sigue en marcha (estudio ARIEL3). En este momento no existen motivos para pensar que, en esta indicación, rucaparib no sea eficaz.

Mientras el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) realiza una evaluación completa de los resultados del estudio ARIEL4, se recomienda que los médicos no inicien nuevos tratamientos con rucaparib en la indicación de tratamiento en tercera línea o posterior arriba indicada.

Por su parte, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informará puntualmente de los resultados de la evaluación del CHMP y de las medidas regulatorias que se deriven de ellos.

Recomendaciones para los profesionales sanitarios

- La EMA está llevando a cabo una revisión de los datos procedentes del estudio ARIEL 4 que evalúa la eficacia y seguridad de rucaparib con respecto a quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal con mutación BRCA, en recaída y donde se ha observado, en un análisis intermedio para supervivencia global (SG), un efecto detrimental en favor del brazo de quimioterapia con un HR de 1,550 (mediana de SG de 19,6 meses para rucaparib frente a 27,1 meses para quimioterapia). Los datos finales de supervivencia global de este estudio no están disponibles todavía.
- La EMA ha iniciado una revisión de los datos de este estudio, en el contexto de toda la evidencia disponible, para evaluar el impacto de esta información en relación con el uso de rucaparib en la indicación arriba mencionada.
- Mientras esta evaluación está en marcha se recomienda que los médicos no inicien nuevos trata-

mientos con rucaparib en la indicación de tratamiento en tercera línea o posterior.

- ▶ No se han identificado nuevos problemas de seguridad con este medicamento.
- ▶ La recomendación de no iniciar nuevos tratamientos no afecta a la indicación de rucaparib como tratamiento de mantenimiento.
- ▶ Se procederá al envío de una carta a todos los profesionales sanitarios para informar de los resultados del análisis intermedio de SG de este estudio y de las recomendaciones de tratamiento actuales.

Información para pacientes

- ▶ Los resultados de este estudio, todavía en marcha, sugieren que las pacientes con cáncer de este tipo que recaen tras tratamiento con quimioterapia previa, si reciben tratamiento con rucaparib tienen peores resultados en términos de supervivencia que si reciben quimioterapia.
- ▶ Aquellas pacientes con mutación BRCA que recaen durante o tras haber recibido quimioterapia basada en platino y no pueden recibir más este tipo de quimioterapia no deben iniciar tratamiento con rucaparib.

- ▶ No se han identificado nuevos problemas de seguridad con este medicamento.
- ▶ Si tiene dudas acerca de su tratamiento, consulte con su médico.

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

Riesgo de depresión respiratoria y sedación asociado a Silocalm 1 mg/ml y 2 mg/ml suspensión oral (clobazam)

- **Silocalm (clobazam) 1 mg/ml o 2 mg/ml suspensión oral no es bioequivalente a los comprimidos de clobazam y se debe tener precaución en el momento de prescribir este medicamento.**
- **Con la administración de Silocalm suspensión oral se alcanzan niveles plasmáticos más elevados que con la administración de la misma dosis en forma de comprimidos.**
- **Esto puede conducir a un mayor riesgo de depresión respiratoria y sedación, que puede ser más notorio al cambiar de comprimidos a suspensión oral.**

Silocalm 1 mg/ml o 2 mg/ml está indicado en adultos o niños mayores de 2 años como terapia adyuvante en la epilepsia que no se controla completamente por el tratamiento convencional con uno o más anticonvulsivantes. Silocalm® suspensión no debe utilizarse en niños de 1 mes a 2 años, salvo en situaciones excepcionales, cuando exista una clara indicación de epilepsia.

La suspensión oral de Silocalm 1 mg/ml o 2 mg/ml no es bioequivalente a los comprimidos de clobazam. Esto se basa en los resultados de un estudio de bioequivalencia cruzado, aleatorizado y de dosis única que detectó que el nivel plasmático máximo de clobazam después de la administración oral de clobazam suspensión oral 1 mg/ml re-

sultó ser mayor que el observado tras la administración de un comprimido de referencia de 10 mg.

Al tomar Silocalm suspensión oral, clobazam alcanza niveles plasmáticos más altos que la misma dosis administrada en comprimidos. Esto puede conducir a un mayor riesgo de depresión respiratoria y sedación, que puede ser más notorio al cambiar de comprimidos a suspensión oral. Por tanto, se debe tener precaución al cambiar de una forma farmacéutica a otra en medicamentos que contengan clobazam, ya que las dosis no son equivalentes.

El riesgo de depresión respiratoria se manifiesta por grados de depresión del sistema nervioso central que van desde la somnolencia hasta el coma.

En casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargo; en casos más graves, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente la muerte. Al igual que con otras benzodiazepinas, la sobredosis no debería representar una amenaza para la vida a menos que se combine con otros depresores del SNC (incluido el alcohol).

Para una información detallada sobre Silocalm suspensión oral, por favor consulte la ficha técnica y el prospecto, disponibles en la página web de la AEMPS (sección CIMA), disponible en el siguiente enlace: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81523/FT_81523.pdf

Bimatoprost: periorbitopatía e hiperpigmentación del iris

Periorbitopatía asociada a análogos de la prostaglandina

Los análogos de la prostaglandina, incluido bimatoprost, pueden inducir cambios lipodistróficos periorbitales y dar lugar a profundización del surco palpebral, ptosis, enoftalmos, retracción del párpado, involución de la der-

matocalasis y exposición escleral inferior. Los cambios pueden aparecer un mes después de iniciar el tratamiento y suelen ser leves, aunque en algunos casos pueden causar deficiencia del campo de visión incluso en ausencia de su reconocimiento por el paciente.

La periorbitopatía asociada a análogos de la prostaglandina también se relaciona con la hiperpigmentación o decoloración de la piel periorcular y la hipertricosis. Se ha observado que todos los cambios son parcial o completamente reversibles tras la interrupción del tratamiento o el cambio a un tratamiento alternativo.

Hiperpigmentación del iris

Es probable que la pigmentación del iris sea permanente. El cambio de pigmentación se debe al mayor contenido de melanina en los melanocitos, más que a un aumento del número de estos. No se conocen los efectos a largo plazo de una mayor pigmentación del

iris y los cambios en el color del iris pueden pasar desapercibidos durante varios meses o años. Normalmente, la pigmentación marrón alrededor de la pupila se extiende de modo concéntrico hacia la periferia del iris, y todo el iris, o partes de él, adquieren un color más amarronado. No parece que los nevus ni las pecas del iris se vean afectados por el tratamiento. A los 12

meses, la incidencia de hiperpigmentación del iris con bimatoprost 0,1 mg/ml colirio en solución fue del 0,5%. A los 12 meses, la incidencia con bimatoprost 0,3 mg/ml colirio en solución fue del 1,5% y no aumentó en los tres años siguientes de tratamiento.

Eslicarbazepina: uso durante el embarazo y otros riesgos

Los datos relativos al uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, aunque se desconoce el riesgo en los seres humanos (incluidas las principales malformaciones congénitas, trastornos del desarrollo neurológico y otros efectos tóxicos para la reproducción conocidos para otros medicamentos antiepilépticos).

El acetato de eslicarbazepina no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que se considere que el beneficio supera el riesgo tras una cuidadosa consideración de las opciones alternativas de tratamiento adecuadas.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Este medicamento interacciona negativamente con anticonceptivos orales, por lo que debe utilizarse un método anticonceptivo alternativo durante el tratamiento y hasta el final del ciclo en curso tras la suspensión del mismo. Las mujeres en edad fértil deben reci-

bir asesoramiento sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos formas anticonceptivas complementarias, incluido un método de barrera. Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando a la paciente en la discusión, al elegir el método anticonceptivo.

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico, la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que en la población general (3% aproximadamente). Las malformaciones notificadas más frecuentemente son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. Todas las mujeres en edad fértil, y especialmente aquellas que planean quedarse embarazadas o están embarazadas, y que están tomando un tratamiento antiepiléptico, deben recibir asesoramiento médico especializado en relación con el riesgo potencial para el feto, causado tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico.

Se debe evitar suspender el tratamiento con medicamentos antiepilépticos (FAE) de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones que podrían tener consecuencias graves para la mujer y el feto. Siempre que sea posible, para tratar la epilepsia en el embarazo, se prefiere la monoterapia porque la terapia con múltiples FAE podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas, dependiendo de los medicamentos asociados.

Se han observado trastornos del desarrollo neurológico en hijos de madres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico. No hay datos disponibles para el acetato de eslicarbazepina sobre este riesgo.

Además, se han identificados como nuevas reacciones adversas: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, con signos y síntomas de letargo, náuseas, mareos, disminución de la osmolalidad sérica (sangre), vómitos, dolor de cabeza, estado de confusión u otros signos y síntomas neurológicos; y enzimas hepáticas elevadas.

Oxicodona: abuso y dependencia, y trastornos de la respiración relacionados con el sueño

La administración repetida de opioides como la oxicodona puede dar lugar al desarrollo de tolerancia y dependencia física y/o psicológica. Se puede producir adicción iatrogénica tras el uso terapéutico de opioides.

El uso repetido de oxicodona puede causar un trastorno por uso de opiáceo (TUO). El abuso o el mal uso intencionado de oxicodona puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar un TUO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastorno por uso

de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad).

Deberá realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de búsqueda compulsiva de drogas, que incluye la revisión del uso concomitante de opiáceos y psicofármacos (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de

TUO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicción.

Los opiáceos pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opiáceos aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar la posibilidad de disminuir la dosis total de opiáceos.

Tacrolimus: nefrotoxicidad y riesgo de interacciones

Tacrolimus puede producir deterioro de la función renal en pacientes que han recibido un trasplante. La insuficiencia renal aguda sin intervención médica puede progresar a insuficiencia renal crónica. El riesgo de nefrotoxicidad puede aumentar cuando tacrolimus se administra simultáneamente con medicamentos asociados a nefrotoxicidad, por lo que se debe evitar el uso simultáneo con estos fármacos. Cuando no se pueda evitar la administración simultánea, se deben monito-

rizar estrechamente la concentración mínima en sangre de tacrolimus y la función renal, y se debe considerar la reducción de la dosis si se produce nefrotoxicidad.

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con la función renal alterada, ya que puede ser necesario reducir la dosis de tacrolimus.

Se debe tener precaución cuando tacrolimus se administre simultáneamen-

te con otros agentes que aumentan el potasio sérico, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol). Trimetoprima actúa del mismo modo que un diurético ahorrador de potasio, como amilorida. Se recomienda una estrecha monitorización del potasio sérico en esta situación.

Se han observado casos de infección por citomegalovirus (CMV) en pacientes tratados con inmunosupresores, incluido el tacrolimus.

Levonorgestrel (Dispositivo IntraUterino-DIU/Sistema de Liberación Intrauterina-SLI): riesgo de expulsión

En los ensayos clínicos, para la indicación de anticoncepción, la incidencia de expulsión fue baja (<4% de las inserciones) y del mismo orden que la notificada para otros DIU y SLIs.

El riesgo de expulsión aumenta en:

- Mujeres con antecedentes de sangrado menstrual abundante.
- Mujeres con un IMC superior a los límites considerados dentro de la normalidad en el momento de la inserción; este riesgo aumenta gra-

dualmente con el aumento del IMC.

Se debe asesorar a la mujer sobre los posibles signos de expulsión y sobre cómo comprobar los hilos de extracción del DIU/SLI, y recomendarle que contacte con un profesional sanitario si no puede palpar los hilos y utilice un anticonceptivo de barrera (como un preservativo) hasta que se confirme la localización del DIU/SLI.

La expulsión parcial puede disminuir la eficacia del tratamiento y el DIU/SLI debe extraerse, pudiendo insertarse

uno nuevo en el momento de la extracción, siempre que se haya descartado el embarazo.

En caso de embarazo accidental, el sistema se debe extraer lo antes posible, ya que no se puede excluir un mayor riesgo de efectos virilizantes en el feto femenino debido a la exposición intrauterina a levonorgestrel. Se han dado casos aislados de masculinización de los genitales externos del feto femenino tras la exposición local a SLI de levonorgestrel durante el embarazo.

Clorhidrato de anagrelida: riesgo de trombosis, incluido infarto cerebral, tras la interrupción brusca del tratamiento

Clorhidrato de anagrelida está indicado para la reducción del recuento elevado de plaquetas en pacientes de riesgo con trombocitemia esencial que no toleran el tratamiento que están siguiendo o cuyo recuento elevado de plaquetas no disminuye hasta un nivel aceptable con dicho tratamiento.

Un análisis acumulativo de la base de datos de seguridad de la compañía realizado hasta el 6 de agosto de 2021 mostró 15 eventos de complicaciones trombóticas, incluido infarto cerebral, ocurridos después de una interrupción reciente de anagrelida. Se ha concluido que el infarto cerebral, junto con otras complicaciones trombóticas, si bien pueden asociarse a la condición/indicación preexistente, también pueden producirse tras la interrupción brusca de anagrelida, una dosificación inadecuada o la falta de eficacia.

El mecanismo por el cual puede presentarse el infarto cerebral tras la interrupción brusca de anagrelida, está relacionado con un efecto rebote en el recuento de plaquetas. Éste, normalmente comenzará a aumentar durante los 4 días siguientes a la interrupción del tratamiento y volverá a niveles basales tras una o dos semanas, posiblemente superando dichos valores basales.

Según la información disponible, se actualizará la información de seguridad de la sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y la sección 4.8 "Reacciones Adversas" de la ficha técnica de los medicamentos con anagrelida, para reflejar los últimos datos y recomendaciones.

En definitiva, se ha identificado un mayor riesgo de complicaciones trombóticas, incluido el infarto cerebral, tras la interrupción brusca de anagrelida.

Por tanto:

- ▶ **Evite la interrupción brusca de este tratamiento debido al riesgo de aumento repentino en el recuento de plaquetas y, como consecuencia, aumento de complicaciones trombóticas potencialmente mortales, como por ejemplo el infarto cerebral.**
- ▶ **En caso de interrupción de la dosis o retirada del tratamiento, se deberá realizar una monitorización frecuente del recuento de plaquetas.**
- ▶ **Informe a los pacientes sobre cómo reconocer los signos y síntomas tempranos que sugieran complicaciones trombóticas, como un infarto cerebral, y sobre la necesidad de buscar asistencia médica inmediata en caso de presentar dichos síntomas.**

ERRORES DE MEDICACION

Comunicación entre profesionales y con el paciente

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de un error de medicación originado en la etapa de la prescripción y motivado por una falta de revisión de la medicación junto a una falta de comunicación con el paciente.

El caso fue el siguiente:

Paciente en tratamiento con Fentanilo transdérmico 12,5 mcg, acude a urgencias por mal control del dolor. En urgencias se le pauta Ta-

pentadol 50 mg cada 12 horas al desconocer que ya tenía pautado el parche de Fentanilo 12,5 mcg (la familia no comunicó en urgencias) y tampoco aparecía en el listado de prescripciones de AP Madrid.

Recomendaciones

- ▶ La implantación del Módulo Único de Prescripción es una oportunidad para mejorar la seguridad de los pacientes ya que cualquier profesional, que requiera prestar atención sanitaria a un paciente, puede conocer toda la medicación activa del mismo generada a partir de

este módulo.

- ▶ Por ello es importante que se reflejen todas las prescripciones en el Módulo Único de Prescripción para que la comunicación entre profesionales sea efectiva. Los futuros sistemas de ayuda a la prescripción, en los que se está trabajando ayudarán, aún más, a mejorar la seguridad de los pacientes.
- ▶ Asegurarse de que el paciente ha comprendido correctamente como debe administrarse los medicamentos prescritos.

Romilar® jarabe

Medicamento implicado: ROMILAR 15 mg/5 ml JARABE, 1 frasco de 200 ml (dextrometorfano hidrobromuro).

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de dos Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de un error de medicación originado en la etapa de la prescripción por error en la dosis. El error ha originado un daño temporal al paciente que requirió intervención médica.

El caso fue el siguiente:

Paciente de 3 años que recibe una dosis de Romilar® jarabe 5 ml (15 mg de dextrometorfano) por indicación médica. La paciente presenta vómitos y letargia tras su administración.

En la **ficha técnica** de ROMILAR 15 mg/5 ml jarabe, en el apartado de indicaciones figura: "tratamiento sintomático de la tos improductiva (tos irritativa, tos nerviosa) en adultos y niños mayores de 6 años". En el apartado posología indica: "Niños de 6 a 12 años: 2,5

ml (media cucharilla de medida) (7,5 mg) cada 4 horas o 5 ml (1 cucharilla de medida) (15 mg) cada 6-8 horas. Máximo 60 mg/día (4 cucharillas de medida)". En el **prospecto** del medicamento se indica "**No utilizar en niños menores de 6 años**".

Recomendaciones

- ▶ Durante el proceso de prescripción, tener en cuenta y seguir las indicaciones de la ficha técnica del medicamento para evitar errores de sobredosificación.

Confusión de dosis: velocidad de administración equivocada

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria de un error de medicación originado en la etapa de la administración por profesionales sanitarios al confundir la velocidad de administración de dos medicamentos para el mismo paciente. Como consecuencia se produjo un daño temporal que requirió intervención médica.

El caso fue el siguiente:

Paciente grave encamado, que presenta episodio de desadaptación y agitación grave. Se detecta que la

velocidad de perfusión de fentanilo está a 1 ml/hora cuando debería estar a 7 ml/hora. El paciente además presenta hipoglucemia grave, que no remonta y se detecta que la perfusión de insulina está a velocidad de 7 ml/hora cuando debería estar a 1 ml/hora. Las perfusiones, ambas cargadas en jeringa, se confundieron.

Recomendaciones

- ▶ Verificar, antes de comenzar la administración de la medicación, los cinco correctos en la administración de fármacos (identificación de paciente, fármaco correcto, dosis correcta, vía correcta y hora

correcta), teniendo en cuenta la importancia de administrar la medicación a la velocidad de infusión correcta.

- ▶ Etiquetar la medicación con claridad. No cargar con demasiado tiempo de anticipación las perfusiones. Hacerse cargo, cada turno, de la preparación y administración de la medicación comprobando la que ha sido administrada y la pendiente de administrar.
- ▶ No olvidar la importancia que tiene la educación al paciente que puede asumir un papel activo, si cuenta con la información adecuada.

Oramorph®

Medicamento implicado: ORAMORPH 2 mg/ml SOLUCION ORAL y ORAMORPH 20 mg/ml SOLUCION ORAL.

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de varios errores de medicación con el medicamento ORAMORPH 2 mg/ml SOLUCION ORAL al confundirlo con ORAMORPH 20 mg/ml SOLUCION ORAL de mayor concentración con consecuencias de sobredosificación en el paciente. Los errores se originaron en la etapa de la prescripción y uno en la dispensación.

Los casos fueron los siguientes:

- En visita de ESAD se prescribe Oramorph 2 mg/ml, 1 mg.

El médico de familia, por error, realiza la receta y prescribe Oramorph 20 mg/ml. El paciente ingiere 10 mg en lugar de 1 mg con consecuencias de somnolencia que requiere intervención telefónica del pal24. No precisó tratamiento de naloxona para revertir estado.

- Paciente que tenía pautado en receta electrónica Oramorph 2 mg/ml. Al ir a renovar la prescripción se pautó por error Oramorph 20 mg/ml.
- Se prescribe, en domicilio, Oramorph 2 mg/ml, 3 ml (6 mg) en receta manual de estupefacientes y se dispensa en oficina de farmacia Oramorph 20 mg/ml. El familiar le administra 3 ml de esta concentración (60 mg) en dos ocasiones, produciendo neurotoxicidad inducida por

opioides, somnolencia, falta de concentración e inquietud.

Para tratar de evitar nuevos errores en la prescripción, se ha modificado, en el módulo único de prescripción, la denominación de Oramorph 20 mg/ml, añadiendo al nombre la etiqueta "DOSIS ALTAS" para diferenciar las dos presentaciones.

Recomendaciones

- Durante el proceso de prescripción y dispensación poner especial atención para no confundir las presentaciones con morfina de liberación rápida: ORAMORPH 2 mg/ml SOLUCION ORAL EN FRASCO, 1 frasco de 100 ml y ORAMORPH 20 mg/ml SOLUCION ORAL EN FRASCO, 1 frasco de 20 ml para evitar errores de medicación con consecuencias de sobredosificación.

CASO CLÍNICO

Cetoacidosis diabética normoglucémica en paciente ingresado

Diana María CAMPODÓNICO

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Paciente mujer de 67 años con antecedente de hipertensión, dislipemia y diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales (sitagliptina (Xelevia®), dapagliflozina (Forxiga®), y gliclazida) que ingresa por cirugía programada. El mismo día del ingreso, estando la paciente en ayunas, es intervenida. Durante la cirugía presenta hiperglucemia de 235 mg/dl, corregida con 6 UI de insulina rápida, y un episodio de hipertensión arterial resuelto con medicación, sin otras complicaciones. Pasadas las 48 horas tras la cirugía, la paciente comienza con náuseas, vómitos y ciertos datos de cortejo vegetativo, presentando luego pico febril, malestar general, tendencia a la hipotensión. En la herida quirúrgica no hay datos de infección. Ante la persistencia de los síntomas, se solicita analítica, hemocultivos e interconsulta a infecciosas. En la analítica se observa leucocitosis, neutrofilia y aumento de la proteína C reactiva, glucemia en rango y cuerpos cetónicos urinarios elevados (>150 mg/dL). Destaca la gasometría arterial que muestra da-

tos de acidosis metabólica (pH 7.17, pCO₂ 18 mmHg, pO₂ 88 mmHg, bicarbonato 6,6 mmol/L, exceso de base -19,7 mmol/L). Tras los resultados en la analítica y la ausencia de aislamientos microbiológicos, se procede a realizar parte de interconsulta al Servicio de Endocrinología, quienes observan que se ha mantenido el tratamiento con dapagliflozina y sitagliptina durante el ingreso, en paciente con bajas ingestas y situación de estrés orgánico asociado a cuadro febril, concluyendo que se trata de cuadro de cetoacidosis diabética normoglucémica, iniciándose bomba de perfusión de insulina con glucosado y se traslada a la UCI. Tras la suspensión de los antidiabéticos orales, la cobertura antibiótica empírica y las medidas mencionadas se produce evolución favorable del cuadro por lo que posteriormente se pasa a planta en 48 horas. Previo al alta, se suspenden Xelevia® y Forxiga®, manteniéndose gliclazida y se reemplazan por metformina y alogliptina, resto del tratamiento sin cambios.

Cetoacidosis diabética como reacción adversa a dapagliflozina

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En el estudio DECLARE (8574 grupo dapagliflozina, 8569 grupo placebo), con un tiempo de exposición medio de 48 meses, los acontecimientos de cetoacidosis diabética se notificaron en 27 pacientes (0.3%) pacientes en el grupo dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes (0.1%) en el grupo placebo (p=0.002). Estos acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio y fueron más frecuentes en mujeres. Con respecto a los niveles de glucosa en CAD, en el grupo dapagliflozina fueron menores (471.9±247.0 mg/dL, n = 26) que el grupo placebo (774.3±350.3 mg/dL, n = 11, p<0.01). Cabe destacar que de los 27 pacientes con acontecimientos de CAD del grupo dapagliflozina, 20

de ellos (74.1%) tenían insulina como tratamiento concomitante. Los factores desencadenantes y los síntomas desarrollados de CAD fueron similares entre los dos grupos. Un paciente de cada grupo falleció a causa de CAD (1,2). En el estudio DAPA-HF, se notificaron acontecimientos de CAD en 3 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo placebo (1).

Según la ficha técnica, los pacientes que pueden tener mayor riesgo de de-

sarrollar CAD incluyen pacientes con una baja reserva funcional de las células beta, pacientes con cuadros que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina estén reducidas y pacientes con requerimientos aumentados de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o alcoholismo. Por lo tanto, los inhibidores SGLT2 deben ser utilizados con precaución en estos pacientes. No se recomienda reiniciar el tratamiento con el inhibidor del SGLT2

en pacientes que experimenten CAD durante el tratamiento, a menos que se identifique otro factor bien definido que lo desencadenara y se haya resuelto (1).

En resumen, los inhibidores de SGLT2 deben ser suspendidos en las situaciones mencionadas y no deben ser reintroducidos en el caso de que se presente la CAD relacionada con los mismos.

REFERENCIAS

1. Ficha técnica Forxiga (dapagliflozina) AEMPS [Internet]. [citado 20 de abril de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/112795007/FT_112795007.pdf
2. Cahn A, Raz I, Bonaca M, Mosenzon O, Murphy SA, Yanuv I, et al. Safety of dapagliflozin in a broad population of patients with type 2 diabetes: Analyses from the DECLARE-TIMI 58 study. *Diabetes Obes Metab.* agosto de 2020;22(8):1357-68.

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. Diana María Campodónico, Dra. Antia Gómez Fernández, Raúl Parra Garcés, 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;
antia.gomez@salud.madrid.org;
raulmiguel.parra@salud.madrid.org
francisco.abad@salud.madrid.org;
mdolores.ochoa@salud.madrid.org

