



Resumen del informe EPINE 2022

.: ÍNDICE .:

EDITORIAL

- La artrosis y la Fundación OAFI

ARTÍCULO

- Resumen del informe EPINE 2022

FARMACOGENÉTICA

- Ajuste de dosis de antidepresivos tricíclicos según el genotipo de *CYP2D6* y *CYP2C19*

ENSAYOS CLÍNICOS

- Puntuación del riesgo clínico-genético para predecir tromboembolismo venoso asociado al cáncer

FARMACOVIGILANCIA

- Crizotinib (Xalkori): vigilancia de los trastornos de la visión en pacientes pediátricos
- Comercialización de talidomida: Programa de Prevención de Embarazo y Sistema de Acceso Controlado
- Cambio de denominación de Actocortina
- Nivolumab: precauciones específicas para la indicación de carcinoma urotelial y carcinoma de células escamosas de esófago

ERRORES DE MEDICACIÓN

- PRIORIX® (Vacuna frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola)
- Cambio de la expresión de dosis en los medicamentos que contienen gentamicina

INFORMACIÓN SOBRE INVESTIGACIÓN

- Procedimiento a seguir en los ensayos clínicos que impliquen medicamentos y productos sanitarios

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



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

Diana María Campodónico

SUBDIRECTOR UNIDAD ENSAYOS

Manuel Román Martínez

COORDINADOR UNIDAD ENSAYOS

Sergio Luquero Bueno

INVESTIGADORES DOCTORES:

Francisco Javier Egea Máiquez

Samuel Martín Vilchez

Pablo Zubiaur Precioso

Jesús Novalbos Reina

MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS

Eva Bernardos González

Paula Vizcaíno Rodríguez

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Marta de los Ríos Rodríguez

Marina Aldama Martín

GESTOR DE DATOS

Yao Yuan Chang

CONTROL DE CALIDAD

Jaime Pérez Calvo

ENFERMERA DE ENSAYOS

Tamara de la Torre Muñoz

Carmen Mendez-Benegassi Cid

Carmen Candau Ramos

Raquel Saiz Martínez

INVESTIGADORES

PREDOCTORALES:

Gonzalo Villapalos García

Paula Soria Chacartegui

Eva Gonzalez Iglesias

Andrea Rodríguez Lopez

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Ana Casajus Rey

Antía Gómez Fernández

Raúl Parra Garcés

Cristina Ramos del Moral

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

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

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

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

EDITORIAL

La artrosis y la Fundación OAFI

El doctor Josep Vergés Milano siempre me dice que la artrosis es una enfermedad sin glamour, aunque solo en España afecte a 7 millones de personas. Josep también me dice que si vivimos lo suficiente, la enfermedad se instalará prácticamente en el 100% de la población.

Siempre he sentido curiosidad por los mecanismos implicados en el envejecimiento de los tejidos, ora el cerebral en el alzhéimer, ora el cartílago articular en la artrosis. ¿Se parecen en algo ambos procesos?, pregunté a Josep cuando a principios de este siglo me invitara a impartir un seminario sobre neurodegeneración y neuroprotección farmacológica en Bioibérica, la primera fábrica mundial productora de heparina y una de las más importante en el aislamiento y preparación farmacéutica de glucosamino-glicanos (GAG). Pues sí, se parecen en algunas vías de señalización que conducen a la muerte apoptótica neuronal (alzhéimer) y a la muerte apoptótica del sinovocito y el hueso subcondral (artrosis). Fuera como fuere, el hecho es que fui a Barcelona e impartí un seminario que fue el comienzo de una colaboración que todavía hoy perdura.

La colaboración cristalizó en sucesivas cátedras de patrocinio entre Bioibérica y la Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Empezamos una serie de investigaciones con pequeños fragmentos del ácido hialurónico; un disacárido conocido como BIS014 resultó tener un sorprendente efecto antiinflamatorio y analgésico, que percibió Javier Egea, investigador actual del IIS-Princesa, en colaboración con Manuela García López, catedrática del Departamento de Farmacología, en Medicina de la UAM, que desarrolla un excelente trabajo en el área de la neuroprotección farmacológica. Pero aún más sorprendente fue el hallazgo del potente efecto antialodínico que exhibió el BIS014 en cinco modelos de dolor neuropático en el ratón, trabajo que cristalizó gracias a la colaboración de Enrique Cobos, un experto en farmacología del dolor, que trabaja en la Universidad de Granada. Ojalá que esta pequeña molécula llegue a la clínica para mitigar el frustrante tratamiento actual del dolor neuropático.

En las dos últimas décadas tuve ocasión de vivir la controversia que despertó el tratamiento de la artrosis con condroitín sulfato (CS) y glucosamina. En el marco de la cátedra antes mencionada, abordamos el estudio de ciertas vías de señalización celular y su modificación por estos GAG. Ello, junto con los ensayos clínicos realizados con CS y glucosamina, solos o asociados, abrieron la puerta a su comercialización y financiación por el Sistema Nacional de Salud. El hecho de que estos estudios mejoraran algunos parámetros funcionales articulares, incluido el dolor, superando incluso a los AINE y el paracetamol, con menores o nulos efectos adversos, acercó esta medicación al paciente de artrosis. Aun así, el escepticismo de algunos sectores de médicos sobre la eficacia de esta medicación, continúa. Por ello me permito traer a colación dos recientes estudios epidemiológicos con resultados sorprendentes de gran valor potencial. Se relacionan con el riesgo cardiovascular y el uso de GAG.

El efecto protector cardiovascular asociado al uso de CS y glucosamina, ha sido revelado por el grupo del escrupuloso y competente farmacólogo clínico de la Universidad de Alcalá de Henares-Hospital Príncipe de Asturias, el catedrático de farmacología Francisco de Abajo Iglesias. El grupo alcaláino ha realizado dos concienzudos estudios caso-control de excelente factura, realizados con el apoyo de la base de datos BIFAP, que gestiona la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y que recoge los datos de millones de pacientes de centros de salud de toda España. El doctor de Abajo y sus colaboradores concluyen que el uso de CS y glucosamina en pacientes de artrosis reduce la incidencia de infarto; pero aún más llamativo es su efecto reductor de la incidencia de ictus, datos que han aparecido en 2022. Obviamente, los estudios retrospectivos tienen un valor limitado. Lo que sí parece claro es que muchas veces plantean nuevas hipótesis que es preciso estudiar con otros estudios prospectivos. En cualquier caso, estos estudios farmacoepidemiológicos apuntalan la idea de que los GAG, administrados vía oral, exhiben actividades farmacológicas incontrovertibles.

Josep es un médico que primero ejerció la medicina en centros de salud, luego se especializó en farmacología clínica en Canadá, trabajó seguidamente en algunas compañías farmacéuticas hasta que recaló en Bioibérica, en donde creó un competente grupo de investigación. Hace unos años, Josep me confesó que la ilusión de su vida era crear una fundación de pacientes de artrosis. Abandonó su segura y más cómoda posición de Bioibérica y se embarcó en la creación de OAFI, "Osteoarthritis Foundation International". Josep y sus colaboradores han desarrollado esta Fundación con numerosas actividades dirigidas no solo a los pacientes de artrosis sino también a los que sufren osteoporosis

y al cuidado de las articulaciones en el deporte. Con su dilatada experiencia en esta actividad a través de cursos, congresos, publicaciones, ensayos clínicos y el uso de los medios de difusión, OAFI va logrando sus objetivos de informar y formar a los pacientes en el campo de la salud articular. Una labor de gran repercusión social y sanitaria.

Hace unos días se dirigió a mí un paciente de Albacete que padecía una gonartrosis bilateral y una paupérrima calidad de vida. Me confesó que su médico le había prescrito CS, que estuvo tomando 3 meses y mejoró drásticamente. Pero al dejar de tomarlo, los dolores articulares hicieron de nuevo acto

de presencia. Su pregunta se relacionaba con la conveniencia de reiniciar el tratamiento con CS y la posibilidad de asociarlo a glucosamina. Le comenté la existencia de la Fundación OAFI y la consulta gratuita que el doctor Josep Vergés desarrolla en ella, rogándole que se dirigiera a él. Es seguro que le atendería bien y espero que el paciente sea uno más de los muchos que se hacen miembros de OAFI y colaboran para que esta Fundación, creada para los pacientes, crezca y se consolide.

Antonio G. GARCÍA

Médico y farmacólogo clínico

ARTÍCULO

Resumen del informe EPINE 2022

Francisco SÁNCHEZ ARENAS, Angels FIGUEROLA TEJERINA, Jaime VIDAL MONDÉJAR,

Ana FERNÁNDEZ-BRASO ARRANZ, José Ramón VILLAGRASA FERRER

Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario de La Princesa

Introducción

El Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) es un sistema multicéntrico de vigilancia de la infección nosocomial, basado en el desarrollo de un estudio anual de prevalencia, que lleva realizándose desde 1990 promovido por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria (SEMPSPGS). Es un indicador de calidad asistencial considerado de interés sanitario por el Ministerio de Sanidad.

Permite determinar, de forma estandarizada, la prevalencia de la infección nosocomial en cada uno de los hospitales participantes, así como las prevalencias nacionales y autonómicas.

En el año 2022 se desarrolló la **32ª edición del estudio EPINE**, en la que participaron de forma voluntaria múltiples hospitales de toda España y se recogieron datos de 57.456 pacientes. Uno de dichos centros fue el Hospital Universitario de La Princesa (HULP), que retomó su colaboración en el proyecto tras dos años de pausa a consecuencia de la situación derivada de la pandemia de COVID-19.

Descripción de los datos

Se estudiaron un total de 299 pacientes ingresados en el HULP que cumplían los criterios de inclusión en el momento del estudio (junio de 2022), cuya edad media fue de 69,34 años. El 52,17% eran hombres y el 47,83% mujeres.

El total de pacientes con infección nosocomial (IN) ascendió a 38, obteniéndose una prevalencia de IN del 12,71% (IC95%: 8,93–16,48%); por sexo, esta prevalencia fue del 15,38% (IC95%: 9,72–21,05%) en hombres y 9,79% (IC95%: 4,92–14,66%) en mujeres. Si se excluyesen del cálculo los 2 pacientes que tuvieron COVID-19 nosocomial y ninguna otra IN, la prevalencia de IN pasaría a ser del 12,00%. Hubo 33 pacientes que adquirieron una infección nosocomial en el presente ingreso (prevalencia del 11,04%, IC95%: 7,49–14,59%), mientras que 6 pacientes ingresaron con una IN previa adquirida en el propio centro (uno de los cuales también adquirió después una infección nosocomial en el presente ingreso). A nivel nacional, la prevalencia de IN fue del 8,23% (IC95%: 8,00–8,45%), mientras que en el grupo de hospitales del HULP (hospitales de 400 a 649 camas) la prevalencia de IN fue del 8,06% (IC95%: 7,48–8,64%).

La prevalencia de pacientes con IN según la especialidad de la planta fue del 29,17% en Cuidados Intensivos, 13,95% en plantas mixtas, 10,38% en plantas médicas y 6,90% en plantas quirúrgicas. Por servicios, el número de IN fue el siguiente (no se incluyen prevalencias porque los intervalos de confianza son demasiado amplios): Cirugía general (8); Medicina Interna (5); Neurología (4); UCI médica (4); Hematología (3); Neurocirugía (3); Cardiología (2); Cirugía Cardíaca (2); Traumatología (2); Urología (2); Cirugía Torácica (1); Endocrinología (1); Reumatología (1).

Se registraron 86 pacientes con infección comunitaria (IC), siendo la prevalencia de IC del 28,76% (IC95%: 23,63–33,89%), frente al 24,92% (IC95%: 24,00–25,84%) del conjunto de hospitales de 400 a 649 camas y al 23,24% (IC95%: 22,90–23,59%) a nivel nacional.

Las estancias de los pacientes con IN fueron de mayor duración. De todos los pacientes incluidos en el estudio (N=299), permanecieron ingresados 7 o menos días el 54,84%, mientras que solamente tenían esta estancia el 28,95% de los pacientes con IN (n=38). Destaca que el 52,63% de los mismos tuvo una estancia igual o superior a 15

días, frente al 24,41% del total de pacientes incluidos.

Los factores de riesgo de tipo intrínseco más frecuentes en el total de pacientes incluidos en el estudio fueron la diabetes (29,10%), neoplasias (28,76%) e insuficiencia renal crónica (23,75%). En cuanto a los factores de riesgo de tipo extrínseco en el total de pacientes, el 79,93% era portador de un catéter vascular periférico y el 27,09% de un catéter urinario. De los 38 pacientes con IN, el 47,37% presentaba dos o más factores de riesgo intrínseco y el 71,05% dos o más factores de riesgo extrínseco.

El 52,17% de los pacientes estaba en tratamiento con antimicrobianos, de los cuales el 63,46% tenía 65 años o más, con una prevalencia de uso de antimicrobianos en este grupo de edad del 50%. Del total de pacientes con tratamiento antimicrobiano, el 42,31% se encontraba en plantas de especialidades médicas, el 6,41% en plantas quirúrgicas, el 39,74% en plantas mixtas y el 11,54% en Cuidados Intensivos.

Se detectaron un total de 153 microorganismos en las muestras, 65 de ellos en IN y 88 en IC. Los más frecuentes fueron coronavirus (36), *E. coli* (20) y *K. pneumoniae* (14) y *S. aureus* (12).

De las 47 infecciones nosocomiales, las localizaciones más frecuentes fueron las infecciones quirúrgicas (25,53%), seguidas de las infecciones urinarias (21,28%) y las bacteriemias y COVID-19 (12,77% en cada una). A nivel nacional, la localización mayoritaria correspondió también a las infec-

ciones quirúrgicas (21,29%), seguidas de las infecciones urinarias (16,75%), bacteriemias (13,07%) y COVID-19 (12,60%).

En las infecciones comunitarias no se encontraron microorganismos resistentes a antimicrobianos, a diferencia de lo que ocurrió en el caso de las IN, en las que se aislaron 5 microorganismos resistentes (dos *S. aureus* resistentes a meticilina, dos *K. pneumoniae* resistentes a carbapenems y una *P. aeruginosa* resistente a carbapenems).

Una visión temporal

Desde 1991 hasta 2022, ha habido importantes oscilaciones en la prevalencia de IN en el Hospital Universitario de La Princesa (figura 1). Una de las posibles explicaciones apunta al denominador utilizado en el cálculo de las prevalencias, que se corresponde con las camas ocupadas en el momento de la recogida de datos. Se ha producido un descenso del número de pacientes ingresados, paulatino en los primeros años y más acentuado en los últimos, pasando de un máximo de 518 en 1991 a un mínimo de 313 en 2019, siendo en 2022 aún menor (299). El descenso del número de pacientes ingresados en los estudios de prevalencia puede empeorar los resultados de infección, ya que los pacientes infectados se encuentran sobrerrepresentados al presentar estancias más largas.

En 2012 se amplió la recogida de información con el consumo de solución alcohólica para la higiene de manos, y como indicador el consumo en litros por 1000 estancias. En 2022 el HULP tuvo un consumo de 79,75 litros por 1000

estancias. Como puede observarse en la figura 2, se trata de un aumento muy marcado en comparación con los años anteriores, que probablemente se explique por el contexto generado por la pandemia de COVID-19.

Resumen de datos nacionales del EPINE 2022

Distribución por sexo:

1. Hombres: 52,36%
2. Mujeres 47,63%

Microorganismos. Distribución total:

1. Coronavirus: 25,21%
2. *Escherichia coli*: 13,84%
3. *Staphylococcus aureus*: 6,18%
4. *Pseudomonas aeruginosa*: 5,25%
5. *Klebsiella pneumoniae*: 4,69%

Localizaciones de las infecciones adquiridas en el propio centro, en el presente ingreso:

1. Urinarias: 18,65%
2. Respiratorias: 18,13%
3. Otras localizaciones: 17,94%
4. Bacteriemias e IAC: 16,45%
5. COVID-19: 14,72%
6. Quirúrgicas: 14,11%

Para más información:

- Consultar en la página [web: https://epine.es/](https://epine.es/)

- Contactar con el Servicio de Medicina Preventiva (teléfono: 915202348; correo electrónico: mpr.hlpr@salud.madrid.org)

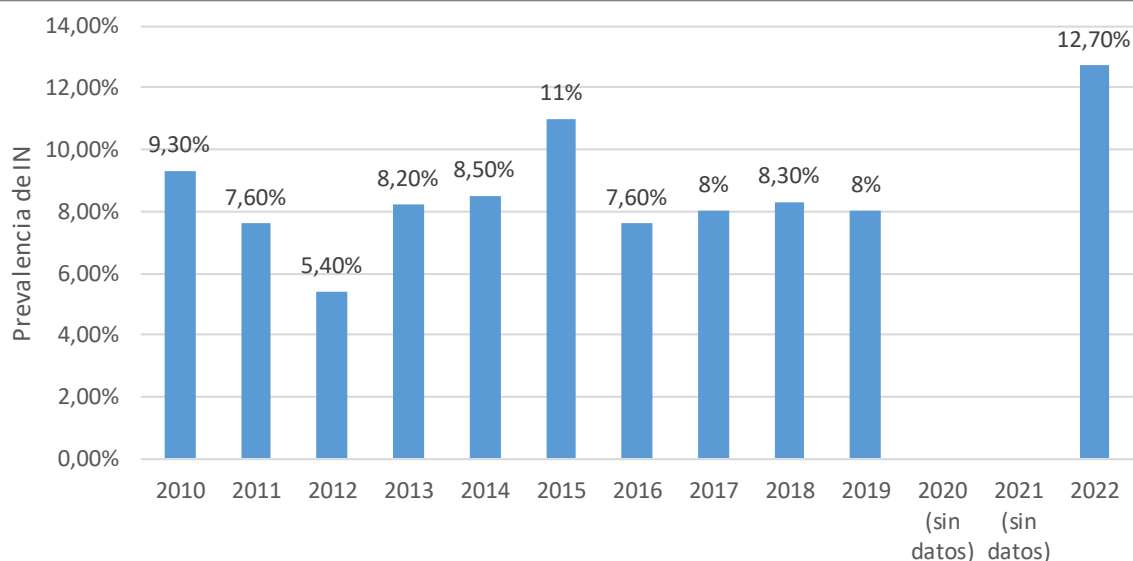


Figura 1. Evolución de la tasa de infección nosocomial (IN) en el HULP

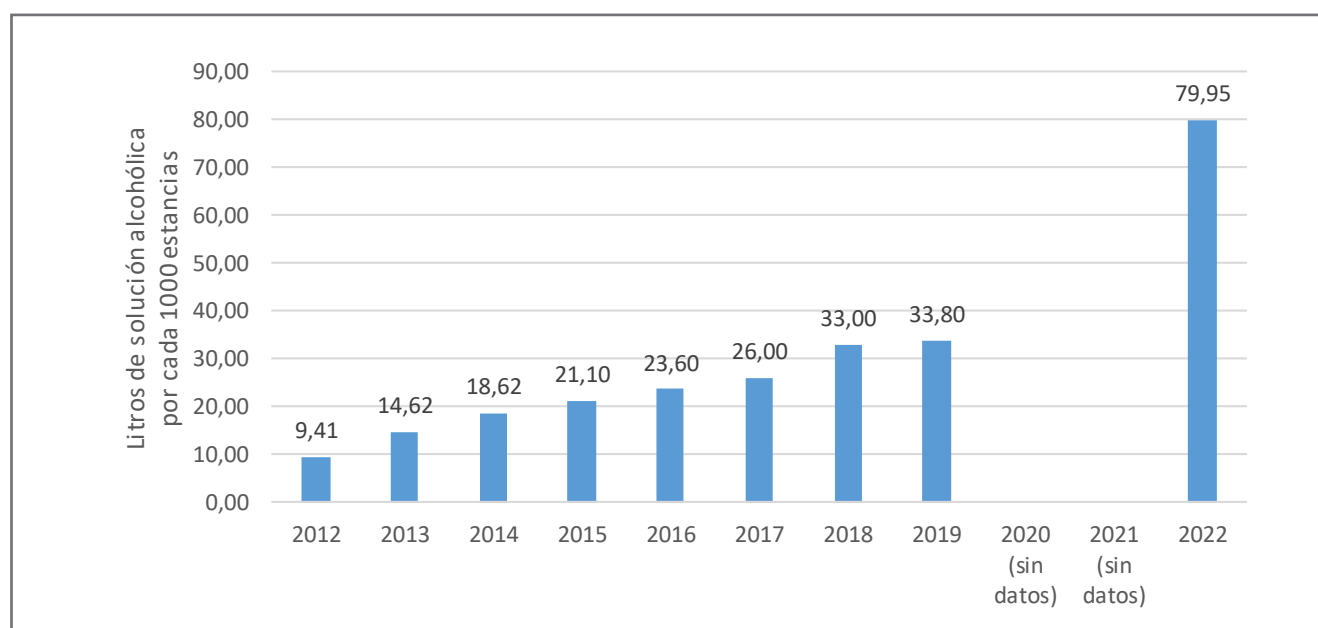


Figura 2. Evolución del uso de solución alcohólica para higiene de manos en el HULP (litros/1000 estancias)

FARMACOGENÉTICA

Ajuste de dosis de antidepresivos tricíclicos según el genotipo de CYP2D6 y CYP2C19

Andrea RODRÍGUEZ LÓPEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

En este trabajo se recopila la información de la guía clínica del CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) para el ajuste de dosis de antidepresivos tricíclicos (ATC) de acuerdo con los polimorfismos de los genes de enzimas metabolizadoras CYP2D6 y CYP2C19 (1).

Los ATC son inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina y noradrenalina que se utilizan para tratar varios estados patológicos, como la depresión, el dolor neuropático y el trastorno obsesivo-compulsivo, además de la profilaxis de la migraña (2).

El uso de ATC para tratar trastornos psiquiátricos se ha reducido debido a sus efectos secundarios y a la creciente disponibilidad de alternativas que presentan mejor perfil de seguridad. Los efectos adversos de los ATC más frecuentes incluyen: efectos anticolinérgicos, del sistema nervioso central y cardíacos (1).

Los polimorfismos en los genes CYP2D6 y CYP2C19 pueden influir en el metabolismo de los ATC, afectando

a la eficacia y seguridad de los mismos (1).

GENES

El **gen CYP2D6** es extremadamente polimórfico, presenta alrededor de 160 variantes y subvariantes alélicas conocidas (3). Sus alelos se clasifican en los siguientes grupos funcionales:

- Alelos con función normal (ej. CYP2D6*1 y *2).
- Alelos con función reducida (ej. CYP2D6*9, *10 y *41).
- Alelos con pérdida completa de función (ej. CYP2D6*3, *4, *5 y *6).

Por otro lado, este gen está sujeto a variaciones en el número de copias, debidas a deleciones y multiplicaciones; la deleción se representa con el alelo CYP2D6*5 y las multiplicaciones con "xN", donde N es el número de copias. Los alelos que portan dos o más copias del gen de función normal se clasifican como alelos de función aumentada (4).

La combinación de los alelos hereda-

dos determina el diplotipo de un individuo, el cual se traduce en un fenotipo metabolizador en base a la asignación de una puntuación de actividad (AS, "Activity score"); 1 para alelos con función normal, 0.5 para alelos con función reducida y 0 para alelos con pérdida completa de función. De esta manera determinamos si un individuo es metabolizador ultrarrápido (UM), AS>2.0; metabolizador normal (NM) cuando su AS se encuentra entre 1.0 y 2.0; metabolizador intermedio (IM), AS=0.5; o metabolizador lento (PM), AS=0 (4). Por ejemplo, un individuo *4/*10 tendría un AS=0+0.5=0.5, siendo por lo tanto metabolizador intermedio.

El **gen CYP2C19**, al igual que el CYP2D6, es muy polimórfico, incluyendo unas 35 variantes y subvariantes alélicas conocidas. Sus alelos se clasifican en los siguientes grupos funcionales:

- Alelos con función normal (ej. CYP2C19*1 y *11).
- Alelos con función reducida (ej. CYP2C19*9).

- Alelos con pérdida completa de función (ej. CYP2C19*2 y *3).
- Alelos con incremento de función (ej. CYP2C19*17).

La mayoría de individuos portan los alelos *1, *2 o *17 (5).

Para determinar el fenotipo metabolizador de un individuo nos basamos en la función de los alelos que porta; UM= dos alelos con incremento de función; metabolizador rápido (RM) = un alelo con función normal y uno con incremento de función; NM = dos alelos con función normal; IM = un alelo con función normal y uno con pérdida completa de función o uno con pérdida completa de función y uno con incremento de función; y PM = dos alelos con pérdida completa de función (5). Por ejemplo, un individuo *1/*17 sería metabolizador rápido ya que porta un alelo con función normal y otro alelo con incremento de función.

RECOMENDACIONES

Existen evidencias que relacionan el genotipo de CYP2D6 y CYP2C19 con la variabilidad fenotípica de los efectos secundarios de los ATC y su perfil farmacocinético.

La mayoría de estudios farmacogenómicos se centran en la amitriptilina y la nortriptilina. Ya que los ATC tienen propiedades farmacocinéticas comparables, las recomendaciones descritas a continuación se pueden extrapolar al resto de ATC, incluyendo la clomipramina, la desipramina, la doxepina, la imipramina y la trimipramina (6)(7).

Para entender mejor las recomendaciones, antes debemos saber cómo se metabolizan estos fármacos. Los ATC tienen estructuras químicas similares, denominadas aminas terciarias y secundarias. Entre las aminas terciarias encontramos la amitriptilina, la clomipramina, la doxepina, la imipramina y la trimipramina; y entre las aminas secundarias, encontramos la nortriptilina y la desipramina. Las propiedades farmacológicas son diferentes, teniendo las aminas terciarias un efecto serotoninérgico más pronunciado y las aminas secundarias un mayor efecto noradrenérgico. Las aminas terciarias se metabolizan principalmente por CYP2C19 a desmetil-metabolitos, también denominados aminas secundarias. Cabe señalar que los desmetil-metabolitos son farmacológicamente activos, con propiedades antidepresivas y características clínicas distintas de las de los fármacos de origen. Tanto las aminas terciarias como las secundarias son metabolizadas por CYP2D6 a hidroxi-

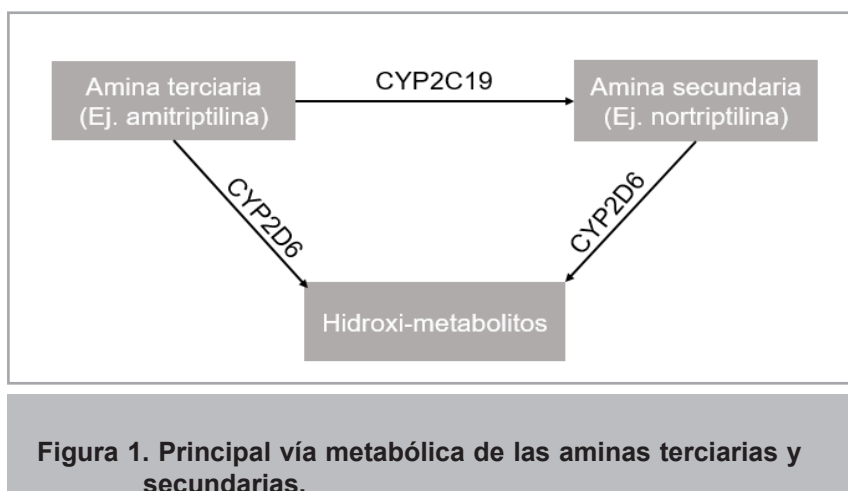


Figura 1. Principal vía metabólica de las aminas terciarias y secundarias.

metabolitos, menos activos (Figura 1). El CYP2C19 influye en la relación entre las concentraciones plasmáticas de aminas terciarias y secundarias, pero puede tener menos influencia en el aclaramiento global del fármaco que el CYP2D6 (2) (8).

Las recomendaciones en el ajuste de dosis en el tratamiento de la depresión serían las siguientes (1):

Basándonos en el genotipo de CYP2D6:

- Los **UM** presentan un incremento del metabolismo de los ATC a compuestos menos activos en comparación con los NM, lo que da lugar a menores concentraciones plasmáticas de fármaco activo, lo que incrementa la probabilidad de fallo terapéutico. La recomendación es evitar los ATC, considerando un fármaco alternativo que no sea metabolizado por CYP2D6 (ej. citalopram o escitalopram); en el caso de que sea necesario el uso de ATC, utilizar una dosis más elevada (comparada con los NM) y monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco para guiar el ajuste de dosis.
- Los **NM** metabolizan correctamente los ATC, por lo que comienzan con la dosis inicial recomendada en la ficha técnica.
- Los **IM** presentan un metabolismo reducido de los ATC a compuestos menos activos en comparación con los NM, lo que da lugar a mayores concentraciones plasmáticas de fármaco activo, incrementando así la probabilidad de efectos secundarios, por lo tanto, se debe realizar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada.
- Los **PM** presentan una importante reducción del metabolismo de los ATC a compuestos menos activos en comparación con los NM, lo

que da lugar a mayores concentraciones plasmáticas de fármaco activo, incrementando así la probabilidad de efectos secundarios, por lo tanto, se debe evitar el uso de ATC, considerando un fármaco alternativo que no sea metabolizado por CYP2D6 (ej. citalopram o escitalopram); en el caso de que sea necesario el uso de ATC, se considerará una reducción del 50% de la dosis inicial recomendada y se monitorizarán los niveles plasmáticos del fármaco para guiar el ajuste de dosis.

Hay que tener en cuenta que los pacientes con desórdenes psiquiátricos normalmente requieren de medicación adicional, la cual puede influir en las concentraciones plasmáticas de ATC, en los efectos secundarios y en el fallo terapéutico. Por ejemplo, un paciente que esté tomando amitriptilina en combinación con fluoxetina (potente inhibidor de CYP2D6), puede sufrir un gran incremento de las concentraciones plasmáticas de amitriptilina, por ello, se recomienda que pacientes que estén tomando inhibidores potentes de CYP2D6 deberían seguir las recomendaciones de ajuste de dosis de los PM para CYP2D6. Además, los pacientes de avanzada edad, con enfermedad renal y reducción de la función renal deben reducir la dosis de ATC.

Basándonos en el genotipo de CYP2C19:

- Los **UM** y **RM** presentan un incremento del metabolismo de las aminas terciarias en comparación con los NM, lo que da lugar a una mayor conversión de las aminas terciarias a secundarias, pudiendo afectar tanto a la respuesta como a los efectos secundarios. La recomendación es evitar las aminas terciarias, debido a la posibilidad de una

respuesta subóptima, considerando un fármaco alternativo que no sea metabolizado por CYP2C19 (ej. una amina secundaria); en el caso de que sea necesario el uso de aminas terciarias, utilizar monitorización de fármacos terapéuticos para guiar el ajuste de dosis.

- Los **NM** metabolizan correctamente las aminas terciarias, por lo que comienzan con la dosis inicial recomendada en la ficha técnica.
- Los **IM** presentan un metabolismo reducido de las aminas terciarias en comparación con los NM, aunque no hay evidencias que indiquen que deben utilizar una dosis alternativa, por lo tanto, comienzan con la dosis inicial recomendada en la ficha técnica.
- Los **PM** presentan una importante reducción del metabolismo de las aminas terciarias en comparación con los NM, lo que da lugar a una menor conversión de las aminas

terciarias a secundarias, pudiendo afectar tanto a la respuesta como a los efectos secundarios, por lo tanto, se debe evitar el uso de aminas terciarias, debido a la posibilidad de una respuesta subóptima, considerando un fármaco alternativo que no sea metabolizado por CYP2C19 (ej. una amina secundaria); en el caso de que sea necesario el uso de aminas terciarias, se considerará una reducción del 50% de la dosis inicial recomendada y se monitorizarán los niveles plasmáticos del fármaco para guiar el ajuste de dosis.

Basándonos en el genotipo de CYP2D6 y CYP2C19:

En la **Tabla 1** se recogen las recomendaciones para el ajuste de dosis de las aminas terciarias basándonos en la combinación del genotipo de CYP2D6 y CYP2C19.

CONCLUSIÓN

Disponer del genotipo de CYP2D6 y CYP2C19 previo a iniciar el tratamiento con ATC puede suponer una ventaja a la hora de identificar pacientes que presentan un mayor riesgo de experimentar reacciones adversas o fracaso terapéutico, para los cuales realizar un ajuste de dosis basándonos en su genotipo les puede beneficiar en su tratamiento.

La determinación de este genotipo está disponible al solicitar el perfil farmacogenético de neuropsiquiatría en el Servicio de Farmacología Clínica de nuestro hospital, obteniéndose un informe con todas las recomendaciones explicadas en este trabajo, así como para otros fármacos interesantes en pacientes de esta especialidad, como pueden ser: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, el aripiprazol, el haloperidol, la venlafaxina, la risperidona o el siponimod.

Tabla 1. Recomendaciones clínicas para el ajuste de dosis de aminas terciarias basadas en el genotipo y fenotipo de CYP2D6 y CYP2C19.

Fenotipo	CYP2D6 UM	CYP2D6 NM	CYP2D6 IM	CYP2D6 PM
CYP2C19 UM/RM	Evitar el uso de ATC	Evitar las aminas terciarias, considerar un fármaco alternativo que no sea metabolizado por CYP2C19	Evitar las aminas terciarias, considerar un fármaco alternativo que no sea metabolizado por CYP2C19	Evitar el uso de ATC
CYP2C19 NM	Evitar los ATC, considerando un fármaco alternativo que no sea metabolizado por CYP2D6; en el caso de que sea necesario el uso de ATC, utilizar una dosis más elevada (comparada con los NM) y monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco para guiar el ajuste de dosis	Comenzar tratamiento con la dosis inicial recomendada en la ficha técnica	Considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada	Evitar los ATC, considerando un fármaco alternativo que no sea metabolizado por CYP2D6; en el caso de que sea necesario el uso de ATC, se considerará una reducción del 50% de la dosis inicial recomendada y se monitorizarán los niveles plasmáticos del fármaco para guiar el ajuste de dosis
CYP2C19 IM	Evitar el uso de ATC	Comenzar tratamiento con la dosis inicial recomendada en la ficha técnica	Considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada	Evitar los ATC, considerando un fármaco alternativo que no sea metabolizado por CYP2D6; en el caso de que sea necesario el uso de ATC, se considerará una reducción del 50% de la dosis inicial recomendada y se monitorizarán los niveles plasmáticos del fármaco para guiar el ajuste de dosis
CYP2C19 PM	Evitar el uso de ATC	Evitar el uso de aminas terciarias, considerando un fármaco alternativo que no sea metabolizado por CYP2C19; en el caso de que sea necesario el uso de aminas terciarias, se considerará una reducción del 50% de la dosis inicial recomendada y se monitorizarán los niveles plasmáticos del fármaco para guiar el ajuste de dosis	Evitar el uso de ATC	Evitar el uso de ATC

UM: metabolizador ultrarrápido, RM: metabolizador rápido, NM: metabolizador normal, IM: metabolizador intermedio, PM: metabolizador lento.

REFERENCIAS

1. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Muller DJ, Shimoda K, et al. (2017). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin. Pharmacol. Ther.* 102 (1), 37–44. doi: 10.1002/cpt.597
2. Gillman PK (2007). Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br. J. Pharmacol.* 151, 737–748. doi: 10.1038/sj.bjp.0707253
3. Tablas de información específicas de genes PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/page/pgxGeneRef>
4. Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, Nurmi EL, Mueller DJ, Dinh JC, et al. (2019). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for cytochrome P450 (CYP) 2D6 genotype and atomoxetine therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 106, 94–102. doi: 10.1002/cpt.1409
5. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. (2022). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update. *Clin. Pharma Ther.* 112, 959–967. doi: 10.1002/cpt.2526
6. Rudorfer MV & Potter WZ (1999) Metabolism of tricyclic antidepressants. *Cell. Mol. Neurobiol.* 19, 373–409. doi: 10.1023/a:1006949816036
7. Stingl JC, Brockmoller J & Viviani R (2013). Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol. Psychiatry* 18, 273–287. doi: 10.1038/mp.2012.42
8. Jiang ZP, Shu Y, Chen XP, Huang SL, Zhu RH, Wang W, et al. (2002) The role of CYP2C19 in amitriptyline N-demethylation in Chinese subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 58, 109–113. doi: 10.1007/s00228-002-0445-6

ENSAYOS CLÍNICOS

Puntuación del riesgo clínico-genético para predecir tromboembolismo venoso asociado al cáncer

Miriam MATAS; Pablo ZUBIAUR

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

Muñoz A, Ay C, Grilz E, López S, Font C, Pachón V, Castellón V, Martínez-Marín V, Salgado M, Martínez E, Calzas J, Ortega L, Rupérez A, Salas E, Pabinger I, y Soria JM. A Clinical-Genetic Risk Score for Predicting Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Development and Validation Study Involving Two Independent Prospective Cohorts. *J Clin Oncol.* 2023 Feb 2;JCO2200255. doi: 10.1200/JCO.22.00255. PMID: 36730884.

El tromboembolismo venoso (TEV) es una afección bastante frecuente y grave en los pacientes con cáncer, además de ser una de las principales causas de muerte. Las guías de práctica clínica sugieren que los pacientes hospitalizados con cáncer deben ser tratados con trombopprofilaxis, mientras que, a los pacientes ambulatorios con cáncer, se les debe evaluar el riesgo de padecer TEV antes de tratarlos (1). Existen varios sistemas de evaluación del riesgo, como la puntuación Khorana, sin embargo, se ha cuestionado su precisión para identificar a los pacientes con elevado riesgo de TEV (2) (3). Por otro lado, diferentes estudios han mostrado que ciertos factores genéticos aumentan el riesgo de TEV en pacientes con cáncer. Entre ellos, se encuentran dos variantes en el gen del Factor 5 de Leiden (rs6025 y rs4524) que están asociadas a TEV (4); y una variante del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), rs1570360, también asociada al riesgo de TEV en pacientes tratados con quimioterapia (5).

Por tanto, el objetivo del presente trabajo fue desarrollar un nuevo sistema de puntuación del riesgo trombótico a los seis meses del diagnóstico del cáncer basado en las características clínicas y genéticas del paciente, con mayor poder predictivo que herramientas como la escala Khorana (6). El nombre asignado a esta nueva herramienta o escala es ONCOTHROMB.

Para el desarrollo de dicha escala, se genotipó a 364 pacientes con un cáncer primario para 51 variantes genéticas asociadas a TEV, de las que 9 fueron seleccionadas mediante análisis multivariante para el desarrollo de la puntuación de ONCOTHROMB (teniendo en cuenta la información clínica y genética al someter la puntuación de riesgo genético y las variables clínicas seleccionadas a un análisis de regresión logística (material suplementario, Muñoz et al., 2023 (6)). Se calcularon ONCOTHROMB y Khorana para los pacientes, y se valoró su poder predictivo de TEV. Para ello, se evaluó la capacidad de discriminación mediante el área bajo la curva (AUC) de las curvas de especificidad-sensibilidad (ROC, del inglés, receiver operating characteristic) (7), donde un valor más elevado de AUC indica mejor discriminación en el modelo de puntuación de riesgo (8). ONCOTHROMB mostró una capacidad significativamente mayor que la puntuación de Khorana para identificar a los pacientes de alto riesgo, ya que presentaba mayor AUC. También fueron superiores en el nuevo sistema de puntuación: la sensibilidad y los valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN, respectivamente) que dependen de la prevalencia de la enfermedad; a diferencia de la especificidad que fue menor en ONCOTHROMB que en Khorana (Tabla 1).

Otra utilidad clínica de ONCOTHROMB es su capacidad para recti-

ficar las clasificaciones erróneas realizadas por la puntuación de Khorana, ya que la puntuación ONCOTHROMB clasificó como pacientes de alto riesgo al 82% de los que desarrollaron una TEV, mientras que Khorana los identificó como de bajo riesgo.

Posteriormente, se realizó un estudio de validación en la cohorte Vienna-CATS con 263 pacientes que presentaban el mismo tipo de tumores primarios que los de la cohorte del estudio de desarrollo. En este caso, el AUC y los valores de sensibilidad y VPN fueron mayores en ONCOTHROMB que en Khorana, mientras que la especificidad fue menor, siguiendo una misma tendencia que en la cohorte de desarrollo. Por el contrario, no hubo diferencias significativas en VPP en función de la escala (Tabla 2).

Una revisión de 2019 que evaluó el rendimiento de diferentes estudios que emplearon la puntuación de Khorana observó que el número de pacientes que identificaba como de alto riesgo de padecer TEV era menor en estudios que incluían más pacientes con cáncer de pulmón (9). Por ello, una posible explicación al por qué es menor el AUC obtenido para la puntuación de Khorana es que en las poblaciones de este estudio hay un número relativamente elevado de pacientes con cáncer de pulmón (82 pacientes en la cohorte ONCOTHROMB 12-01 y 126 en la cohorte Vienna-CATS). Por el contrario,

la puntuación ONCOTHROMB presenta un alto valor predictivo (VPP y VPN) incluso en este tipo de cáncer.

No obstante, la gran aportación de la puntuación ONCOTHROMB es la inclusión de variantes genéticas a los factores de riesgo clínicos ya que existe una elevada relevancia de los antecedentes genéticos en el riesgo de desarrollar TEV (la heredabilidad se encuentra en torno al 60%) (10). Se podría argumentar que el uso de una puntuación de riesgo genético (GRS) no siempre se puede generalizar entre las poblaciones debido a las diferencias en las frecuencias alélicas. Sin embargo, en este trabajo se ha validado la puntuación ONCOTHROMB en poblaciones de diferentes países (Austria y España) y previamente se ha demostrado en otros estudios la validez de las GRS tanto en la predicción de TEV como de problemas cardiovascu-

lares. Pese a ello es necesario validar esta escala en pacientes con distintos orígenes biogeográficos o etnicidades, aunque debido a la experiencia previa de este grupo con las puntuaciones de riesgo clínico-genético se espera que se puedan obtener resultados similares en todo el mundo (11) (12).

En conclusión, los autores defienden que los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que la puntuación ONCOTHROMB es mejor que la de Khorana en pacientes ambulatorios debido a que: permite distinguir mejor a los pacientes de alto riesgo (mayor AUC); es capaz de identificar un mayor número de estos pacientes (mayor sensibilidad); proporciona una clasificación más fiable de pacientes de bajo riesgo (VPN superior); y puede rectificar la mayoría de las clasificaciones erróneas (82%) realizadas por la puntuación de Khorana. Por tanto,

este nuevo sistema de puntuación podría mejorar la predicción, prevención y tratamiento de TEV en pacientes de cáncer ambulatorios.

Sin embargo, en este estudio se ha observado que la especificidad es menor en el sistema de puntuación ONCOTHROMB, lo que daría lugar a un mayor número de pacientes tratados innecesariamente. Tradicionalmente, el beneficio de prevenir el riesgo de TEV ha compensado el riesgo de tratar con tromboprolifaxis a un paciente que no lo necesite. No obstante, en nuestra opinión, la medicina personalizada de precisión debe intentar maximizar la eficacia de la farmacoterapia y minimizar sus riesgos. Debido a ello, consideramos que los pacientes con cáncer deberían ser evaluados complementando ambas escalas para garantizar estos objetivos.

Tabla 1. Comparación de los parámetros entre las puntuaciones ONCOTHROMB y Khorana en la cohorte ONCOTHROMB 12-01.

Parámetros	AUC	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
ONCOTHROMB	0,78	81,54%	65,22%	33,76%	94,20%
Khorana	0,58	22,54%	81,76%	23,63%	87,84%
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0025	<0,0027

Abreviaturas: AUC, área bajo la curva; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; p, valor de p de la comparación entre la puntuación de ONCOTHROMB y de Khorana.

Tabla 2. Comparación de los parámetros entre las puntuaciones ONCOTHROMB y Khorana en la cohorte de validación Vienna-CATS.

Parámetros	AUC	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
ONCOTHROMB	0,69	76,67%	59,23%	19,42%	95,17%
Khorana	0,58	20,00%	89,28%	19,36%	89,66%
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,87	0,0037

Abreviaturas: AUC, área bajo la curva; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; p, valor de p de la comparación entre la puntuación de ONCOTHROMB y de Khorana.

REFERENCIAS

1. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, Brenner B, Kakkar A, Rafii H, Solymoss S, Brilhante D, Monreal M, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019 Oct;20(10):e566-e581. doi: 10.1016/S1473-0245(19)30336-5.
2. Muñoz Martín AJ, García Alfonso P, Rupérez Blanco AB, Pérez Ramírez S, Blanco Codesido M, Martín Jiménez M. Incidence of venous thromboembolism (VTE) in ambulatory pancreatic cancer patients receiving chemotherapy and analysis of Khorana's predictive model. *Clin Transl Oncol*. 2014 Oct;16(10):927-30. doi: 10.1007/s12094-014-1165-y.
3. van Es N, Franke VF, Middeldorp S, Wilmink JW, Büller HR. The Khorana score for the prediction of venous thromboembolism in patients with pancreatic cancer. *Thromb Res*. 2017 Feb;150:30-32. doi: 10.1016/j.thromres.2016.12.013.
4. Gran OV, Smith EN, Brækkan SK, Jensvoll H, Solomon T, Hindberg K, Wilsaard T, Rosendaal FR, Frazer KA, Hansen JB. Joint effects of cancer and variants in the factor 5 gene on the risk of venous thromboembolism. *Haematologica*. 2016 Sep;101(9):1046-53. doi: 10.3324/haematol.2016.147405.
5. Ferroni P, Palmirotta R, Riondino S, De Marchis ML, Nardecchia A, Fornica V, Guadagni F, Roselli M. VEGF gene promoter polymorphisms and risk of VTE in chemotherapy-treated cancer patients. *Thromb Haemost*. 2016 Jan;115(1):143-51. doi: 10.1160/TH15-03-0259.
6. Muñoz A, Ay C, Grilz E, López S, Font C, Pachón V, Castellón V, Martínez-Marín V, Salgado M, Martínez E, Calzas J, Ortega L, Rupérez A, Salas E, Pabinger I, Soria JM. A Clinical-Genetic Risk Score for Predicting Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Development and Validation Study Involving Two Independent Prospective Cohorts. *J Clin Oncol*. 2023 Feb 2;JCO2200255. doi: 10.1200/JCO.22.00255.
7. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol*. 2022 Feb;75(1):25-36. doi: 10.4097/kja.21209.
8. Hanley JA, Hajian-Tilaki KO. Sampling variability of nonparametric estimates of the areas under receiver operating characteristic curves: an update. *Acad Radiol*. 1997 Jan;4(1):49-58. doi: 10.1016/s1076-6332(97)80161-4.
9. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, Smit K, Büller HR, van Es N. CAT-prediction collaborators. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019 Jun;104(6):1277-1287. doi: 10.3324/haematol.2018.209114.

10. Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM, Coll I, Felices R, Stone W, Fontcuberta J, Blangero J. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia. Am J Hum Genet. 2000 Dec;67(6):1452-9. doi: 10.1086/316903.

11. McInnes G, Daneshjou R, Katsonis P, Lichtarge O, Srinivasan R, Rana S, Radivojac P, Mooney SD, Pagel KA, Stamboulis M, Jiang Y, Capriotti E, Wang Y, Bromberg Y, Bovo S, Savojardo C, Martelli PL, Casadio R, Pal LR, Moulton J, Brenner SE, Altman R. Predicting

venous thromboembolism risk from exomes in the Critical Assessment of Genome Interpretation (CAGI) challenges. Hum Mutat. 2019 Sep;40(9):1314-1320. doi: 10.1002/humu.23825.

12. Salas E, Farm M, Pich S, Onelöv L, Guillen K, Ortega I, Antovic JP, Soria JM. Predictive Ability of a Clinical-Genetic Risk Score for Venous Thromboembolism in Northern and Southern European Populations. TH Open. 2021 Jul 8;5(3):e303-e311. doi: 10.1055/s-0041-1729626.

FARMACOVIGILANCIA

Crizotinib (Xalkori): vigilancia de los trastornos de la visión en pacientes pediátricos

Nota de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 3 de noviembre de 2022
Referencia: MUH (FV), 10/2022

- La EMA ha autorizado la utilización de crizotinib (Xalkori) en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad, con recomendaciones específicas para la vigilancia de posibles trastornos de la visión, incluido el riesgo de pérdida de visión grave
- Es necesario realizar controles oftalmológicos antes de iniciar el tratamiento, durante el primer mes desde el inicio del mismo y, posteriormente, cada 3 meses, así como ante la aparición de cualquier síntoma de trastorno de la visión
- Se debe considerar reducir la dosis en estos pacientes si aparecen trastornos de la visión de grado 2 y suspender el tratamiento en el caso de presentarse estos trastornos de grado 3 o 4, a menos que se deban a otra causa identificada

Crizotinib (Xalkori) se autorizó en 2012 como monoterapia en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y en 2016 en CPNM avanzado positivo para ROS1. Desde octubre de 2022, crizotinib (Xalkori) como monoterapia está autorizado para el tratamiento de pacientes pediátricos de edades entre 6 y 17 años con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario, positivo para ALK o con tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI) irrecusable recurrente o refractario, positivo para ALK. Puede consultarse información detallada en la ficha técnica.

Los trastornos de la visión son reacciones adversas conocidas para crizotinib. En los ensayos clínicos realizados en pacientes adultos con CPNM avanzado ALK positivo o ROS1 positivo, se notificaron trastornos de la visión en 1084 de los 1722 (63%) pacientes tratados, con pérdida de visión de grado 4 en 4 de ellos (0,2%). La atrofia óptica y la alteración del nervio óptico se han identificado como causas potenciales de la pérdida de visión.

Los estudios clínicos con crizotinib han identificado trastornos de la visión en 25 de los 41 (61%) pacientes pediá-

tricos de entre 6 y 17 años con LACG positivo para ALK o TMI positivo para ALK que habían recibido crizotinib. El trastorno de la visión fue de grado 1 o 2, excepto en un paciente (TMI positivo) que fue de grado 3. Los síntomas visuales más frecuentes fueron visión borrosa (24%), trastorno visual (20%), fotopsia (17%) y moscas volantes (15%).

Teniendo en cuenta las posibles dificultades para percibir y comunicar los trastornos de la visión por parte de los pacientes pediátricos, se establecen las siguientes recomendaciones, que próximamente se incluirán en la ficha técnica y prospecto de Xalkori, así como en los materiales de prevención de riesgos:

Información para profesionales sanitarios

- Antes de iniciar el tratamiento en pacientes pediátricos:
 - ▶ Realizar un examen oftalmológico
 - ▶ Informar a los pacientes y cuidadores sobre los síntomas indicativos de alteraciones en la visión (por ejemplo, destellos de luz, visión borrosa, sensibilidad a la luz, moscas

volantes) y sobre el riesgo potencial de pérdida visual.

- Durante el tratamiento en pacientes pediátricos:
 - ▶ Realizar una evaluación oftalmológica en el transcurso del primer mes desde el inicio del tratamiento y, posteriormente, cada 3 meses, así como ante la aparición del cualquier síntoma de trastorno visual.
 - ▶ La evaluación oftalmológica debe incluir la valoración de la agudeza visual, retinografía, campimetría, tomografía de coherencia óptica (TCO) y otras evaluaciones según corresponda.
 - ▶ Considerar una reducción de la dosis de crizotinib en pacientes que desarrollen trastornos de la visión de grado 2.
 - ▶ Suspender el tratamiento con crizotinib en espera de la evaluación de cualquier trastorno de la visión de grado 3 o 4, y suspender permanentemente el tratamiento con crizotinib en caso de que se confirme, a menos que se deban a otra causa identificada.

Información para pacientes pediátricos y sus cuidadores

- Xalkori puede producir trastornos de la visión, incluida la pérdida de visión grave.
- Es importante que el paciente y sus cuidadores conozcan los síntomas que pueden hacer sospechar la aparición de alteraciones visuales como por ejemplo, visión borrosa,

deterioro visual, destellos de luz o moscas volantes.

- Recuerde informar a su profesional médico de cualquier nuevo síntoma relacionado con su visión, o su empeoramiento, durante el tratamiento.
- Su profesional médico le realizará:
 - Un examen oftalmológico

antes de iniciar el tratamiento.

- Revisiones oftalmológicas durante el primer mes tras iniciar el tratamiento y posteriormente, cada tres meses, así como ante la aparición de cualquier síntoma o signo nuevo de alteración visual.

Comercialización de talidomida: Programa de Prevención de Embarazo y Sistema de Acceso Controlado

Nota de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 9 de enero de 2023
Referencia: MUH (FV), 01/2023

- El próximo 2 de febrero se comercializará talidomida en España
- Su única indicación autorizada es, en combinación con melfalán y prednisona, el tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple no tratado, de edad ≥ 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis
- Debido al riesgo de producir malformaciones congénitas, el uso de talidomida está contraindicado en mujeres embarazadas. En mujeres con capacidad de gestación y en varones únicamente se podrá prescribir si se cumple con lo establecido en el Programa de Prevención de Embarazo
- Su prescripción y dispensación está sujeta a un Sistema de Acceso Controlado

El próximo 2 de febrero se comercializará talidomida por primera vez en España (Talidomida Accord 50 mg cápsulas duras EFG), siendo su única indicación autorizada, en combinación con melfalán y prednisona, el tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple no tratado, de edad igual o mayor de 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis, siendo un medicamento de dispensación en hospitales.

Debido al riesgo de producir malformaciones congénitas graves, en la Unión Europea se han establecido una serie de requisitos para su prescripción y dispensación con un Plan de Prevención de Embarazos (PPE) y un Sistema de Acceso Controlado cuyo objetivo es evitar cualquier exposición a talidomida en mujeres embarazadas. Estos requisitos serán de aplicación para cualquier medicamento comercializado que contenga este principio activo.

Programa de Prevención de Embarazos

El uso de talidomida está contraindicado en mujeres embarazadas, así como en mujeres con capacidad de gestación o varones que no cumplan las condiciones establecidas en el PPE:

- Las mujeres con capacidad de gestación solo podrán tratarse si se cumple lo siguiente:
 - Utilización de medidas anticonceptivas eficaces sin interrupción según lo estipulado en la ficha técnica.
 - Realización de pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento, cada cuatro semanas durante el tratamiento y cuatro semanas después de finalizar el mismo.
 - Comprensión acerca del riesgo de malformaciones congénitas graves para el feto en caso de embarazo, sobre otros riesgos graves del tratamiento y la necesidad de consultar rápidamente a su médico si piensa que puede estar embarazada.
- En pacientes varones, se informará de la posibilidad de riesgo de malformaciones congénitas graves si mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada o con posibilidades de estarlo, al excretarse talidomida a través del semen, por lo que es necesario usar preservativo durante todo el tratamiento (incluyendo en periodos de interrupción de la administración) y durante al menos siete días des-

pués de finalizarlo.

El profesional médico prescriptor deberá asegurar que los pacientes conocen y se comprometen a cumplir con las condiciones del PPE. Para una información más detallada, consultar la sección 4.4 "Advertencias y precauciones de uso" de la ficha técnica del medicamento.

Adicionalmente, se han elaborado una serie de materiales informativos disponibles bien a través de la web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en la sección CIMA de la misma, o solicitándolos al laboratorio titular en formato impreso. Estos materiales informativos incluyen diversos documentos, uno de los cuales es el formulario de conocimiento del riesgo por el paciente, que deberá ser cumplimentado y firmado tanto por el profesional médico como por el paciente, que se aportará al Servicio de Farmacia Hospitalaria para poder solicitar el suministro de talidomida. El resto de los documentos, están destinados a:

- Profesionales sanitarios:
 - o Información importante para el profesional sanitario sobre el tratamiento con talidomida: incluye información relevante de

seguridad sobre el uso de talidomida, que se tendrá en cuenta a la hora valorar una nueva prescripción.

- o En el caso excepcional en el que se produzca un embarazo, deberá notificarse a través del formulario de notificación de embarazo.
- Pacientes:
 - o Tarjeta para el paciente, que deberá entregar el profesional médico al paciente para mostrarla cuando acuda a recoger su tratamiento.
 - o Guía de información importante para pacientes, con información detallada sobre los riesgos del medicamento y su manejo.

Sistema de Acceso Controlado

La solicitud de tratamiento con talidomida se realizará a través de la aplicación de Medicamentos en Situaciones Especiales (MSE) de la AEMPS donde se ha habilitado un formulario específico con los requerimientos del Sistema de Acceso Controlado. De esta manera, al realizar una solicitud inicial de tratamiento se deberá aportar:

- o La edad, indicación terapéutica, y el tipo de paciente (mujer con/sin capacidad de gestación o varón).

- o El formulario de conocimiento del riesgo del paciente cumplimentado y firmado tanto por el profesional médico (quien asegura que ha explicado los detalles de este tratamiento y sus riesgos asociados), como por el paciente (quien confirma que comprende y se compromete a cumplir con los requisitos del PPE, dando su conformidad para iniciar el tratamiento).

Información para médicos prescriptores:

- Talidomida, debido a su riesgo teratogénico, está sujeto a un Programa de Prevención de Embarazo (PPE) y un Sistema de Acceso Controlado para evitar cualquier exposición fetal a este medicamento. El PPE consta de una serie de requisitos, que varían en función de las características del paciente (mujer con/sin capacidad de gestación o varón).
- A partir de la comercialización de talidomida el 2 de febrero de 2023, usted deberá garantizar que antes de iniciar un tratamiento, el paciente ha sido correctamente informado de los riesgos de malformaciones congénitas graves y otros riesgos relevantes, además de cumplir con las estrictas condiciones de uso, mediante la firma del formulario de conocimiento del riesgo, documento que deberá ser también firmado

por el paciente, confirmando que comprende y se compromete a cumplir con los requisitos del PPE. Asimismo, entregará al paciente la tarjeta para el paciente, debidamente cumplimentada y la guía de información para pacientes. Se recomienda que en consultas sucesivas se recuerde al paciente los riesgos asociados a talidomida y las medidas que debe adoptar para prevenirlos.

- Una vez firmado el formulario de conocimiento del riesgo, se enviará al Servicio de Farmacia Hospitalaria, que solicitará talidomida a través del Sistema de Acceso Controlado establecido por la AEMPS.
- Estos requisitos son de aplicación para todos los pacientes a partir del 2 de febrero de 2023, ya que inician tratamiento con el medicamento comercializado, incluidos aquellos que ya están en tratamiento. Posteriormente, en las solicitudes de continuación de tratamiento, únicamente será necesario aportar el número de envases solicitados.
- Consulte la ficha técnica y los materiales informativos antes de prescribir talidomida, los cuales incluyen información relativa a la definición de mujer sin capacidad de gestación y a métodos anticonceptivos eficaces.

La AEMPS alerta del cambio de denominación de Actocortina para evitar riesgos de errores de medicación

*Nota de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 6 de febrero de 2023
Referencia: MUH, 02/2023*

- **Actocortina 100 mg Polvo y Disolvente para Solución Inyectable ha pasado a denominarse Actocortina 75 mg Polvo y Disolvente para Solución Inyectable**
- **Ambas presentaciones contienen la misma dosis de principio activo y convivirán en el canal farmacéutico hasta que caduquen los últimos lotes liberados de Actocortina 100 mg Polvo y Disolvente para Solución Inyectable**
- **Este cambio se produce debido al proceso de armonización que está llevando a cabo la AEMPS para cumplir con las directrices europeas que dictan que en el nombre de estos medicamentos debe aparecer expresada la dosis como base en lugar de como sal**

Actualmente existen diferentes medicamentos autorizados con hidrocortisona como principio activo. Los que llevan más tiempo autorizados, expresan la dosis en forma de hidrocortisona fosfato sódico, sin embargo los medicamentos autorizados más recientemente, expresan la dosis en forma de base de principio activo, tal y como re-

comiendan las directrices actuales europeas. Por ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), como parte del trabajo continuo que realiza de armonización de medicamentos, ha considerado necesario unificar la expresión de la dosis para así evitar riesgos de errores de medicación. Es decir, que en el nombre

de estos medicamentos debe aparecer expresada la dosis como base en lugar de como sal.

Como consecuencia, el medicamento Actocortina 100 mg Polvo y Disolvente para Solución Inyectable ha pasado a denominarse Actocortina 75 mg Polvo y Disolvente para Solución Inyectable. A pesar de este cambio de

nomenclatura, ambas presentaciones contienen la misma dosis de principio activo (100 mg de hidrocortisona fosfato sódico equivalente a 74,53 mg de hidrocortisona). La AEMPS alerta del cambio de denominación para evitar posibles confusiones, ya que ambas presentaciones convivirán en el canal farmacéutico hasta que caduquen los últimos lotes liberados de Actocortina 100 mg Polvo y Disolvente para Solución Inyectable.

Además, conviene señalar que hay dos formulaciones con este mismo principio activo y forma farmacéutica que, como recomiendan las directrices europeas, sí expresan la dosis en forma de base de principio activo:

- Hidrocortisona Pharmis 100 mg Polvo y Disolvente para Solución Inyectable y Perfusión EFG
- Hidrocortisona Lorient 100 mg

Polvo para Solución Inyectable y para Perfusión EFG

En ambos medicamentos cada vial contiene 133,7 mg de hidrocortisona succinato sódico equivalente a 100 mg de hidrocortisona.

Se trata, por tanto, de medicamentos que contienen cantidades diferentes de hidrocortisona base y su posología debe ajustarse a la diferente cantidad de principio activo en cada formulación, tal y como se describe en la ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos.

Información para profesionales sanitarios

- Los nuevos viales de Actocortina contienen la misma cantidad y la misma concentración de hidrocortisona que la anterior Actocortina, solo que ahora la dosis/concen-

tración se expresa en forma de hidrocortisona (base) en lugar de en forma de hidrocortisona fosfato sódico (sal).

- No se debe administrar una dosis mayor pensando de manera errónea que los viales de Actocortina 75 mg Polvo y Disolvente para Solución Inyectable tienen un cuarto menos de concentración que los antiguos.
- Este cambio de nombre no afecta a los viales de Hidrocortisona Pharmis 100 mg Polvo y Disolvente para Solución Inyectable y Perfusión EFG e Hidrocortisona Lorient 100 mg Polvo para Solución Inyectable y para Perfusión EFG, cuya dosis/concentración ya se expresa en forma de hidrocortisona (base), conteniendo mayor cantidad de principio activo que Actocortina.

Nivolumab: precauciones específicas para la indicación de carcinoma urotelial y carcinoma de células escamosas de esófago

Carcinoma urotelial

En el ensayo clínico demostrativo de eficacia, se excluyeron los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 (excepto los pacientes con un estado funcional basal de 2 que no habían recibido quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino, y no se consideraban elegibles para quimioterapia adyuvante con cisplatino), evidencia de enfermedad después de la cirugía, enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica.

Nivolumab, por tanto, se debe utilizar con cautela en estas poblaciones tras considerar de forma cuidadosa el

beneficio/riesgo potencial para cada paciente.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

Se excluyeron del ensayo clínico en el tratamiento de primera línea del CCEE los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , con cualquier antecedente de metástasis cerebrales concurrentes, enfermedad autoinmune activa, condiciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica o con alto riesgo de sangrado o fístula debido a la aparente invasión tumoral de los órganos adyacentes al tumor esofágico.

Por tanto, se debe utilizar nivolumab en combinación ipilimumab o quimioterapia con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el beneficio/riesgo potencial para cada paciente.

En el ensayo de primera línea del CCEE, se observó un mayor número de muertes dentro de los 4 meses con nivolumab en combinación con ipilimumab, en comparación con la quimioterapia. Los profesionales sanitarios deben considerar el inicio tardío del efecto de nivolumab en combinación con ipilimumab antes de iniciar el tratamiento en pacientes con peor pronóstico y/o enfermedad agresiva.



"Los pacientes metabolizadores ultrarrápidos para CYP2C19 deberían recibir el doble de la dosis de los inhibidores de la bomba de protones".

ERRORES DE MEDICACION

PRIORIX® (Vacuna frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola)

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de varios posibles errores en la administración de la vacuna Priorix® polvo y disolvente en jeringa precargada para solución inyectable, ya que se han detectado viales del polvo sin la correspondiente jeringa que contiene el disolvente. Esto ha dado lugar a pensar que se ha administrado, en ocasiones, únicamente el disolvente sin haber realizado la reconstitución previa antes de la administración. Por lo que la vacunación frente a las enfermedades causadas por los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola, no ha sido correcta en estos casos.

El caso indica:

La presentación del PRIORIX da lugar a errores si no se conoce, ya ha ocurrido en alguna otra ocasión que hemos encontrado el soluto. Algún paciente se ha administrado sólo el di-

solvente. Si la vacuna consta de disolvente y soluto, pensamos que debe de ir en packs individual. Es un error que ya se ha cometido en otras ocasiones.

Recomendaciones:

- En general, en el almacenamiento de las vacunas cuya reconstitución requiera de dos o más viales (envases), estos se almacenarán conjuntamente en la nevera y se pondrá etiqueta de "ATENCIÓN, hay que reconstituir" (1).
- En este caso, en el que la vacuna requiere reconstitución de un vial y una jeringa precargada con el disolvente, se recomienda almacenar ambos conjuntamente en la nevera para evitar errores de administración con una etiqueta que indique "ATENCIÓN, hay que reconstituir".
- Si es preciso, se colocará un cartel en la nevera que avise de la

existencia de las vacunas que hay que reconstituir previamente a su administración.

- Complementar estas medidas con la difusión de información a los profesionales sobre la administración de estas vacunas.

1.- RECOMENDACIÓN DE SEGURIDAD GENERALIZABLE "Actualización del proceso Inmunización Segura en Atención Primaria". Consultado 18/12/2020 Disponible en:

<https://saluda.salud.madrid.org/atencionprimaria/SeguridadRecomendaciones%20SG/Recomendaciones%20seguridad%20relacionadas%20con%20Errores%20Medicacion/1.%20Administraci%C3%B3n%20por%20profesionales/2019%20RSG%20Actualizaci%C3%B3n%20proceso%20de%20Inmunizaci%C3%B3n%20Segura.pdf>

La AEMPS informa sobre el cambio de la expresión de dosis en los medicamentos que contienen gentamicina en solución inyectable y para perfusión

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 23 de mayo de 2023
Referencia: MUH, 9/2023

- La expresión de la dosis en el nombre de los medicamentos Genta-gobens, pasa a expresarse en forma de mg/ml, para adaptarse a la normativa europea.
- La composición de estos medicamentos no ha variado, siendo el contenido por vial el mismo que antes del cambio de nombre.
- Pueden coexistir los viales con el nombre antiguo y los viales con el nuevo nombre, hasta agotar stock.
- Los profesionales sanitarios deben tener este hecho en cuenta para evitar errores de medicación.
- La AEMPS ha solicitado que el envase de estos medicamentos incluya la cantidad total de gentamicina por volumen total, para minimizar el riesgo.

Los siguientes medicamentos que contienen gentamicina (como sulfato) en forma de solución inyectable y para perfusión, han cambiado recientemente la forma de expresión de la dosis en el nombre siguiendo las recomendaciones de las directrices europeas actuales de la siguiente manera (ver tabla).

En consecuencia, estas presentaciones de Genta Gobens han modificado

la expresión de la dosis en mg/ml tanto en el nombre como en los apartados correspondientes de la información del producto, pero en ningún caso se ha modificado la composición de estos medicamentos.

La AEMPS advierte que, durante un tiempo, pueden coexistir los viales con el nombre antiguo hasta agotar stock y los viales con el nuevo nombre.

Igualmente, para evitar errores de medicación en la administración de estos medicamentos, la AEMPS ha solicitado al laboratorio titular de la autorización de comercialización, Laboratorios Normon S.A., que incluya en el envase de estos medicamentos, la cantidad total de gentamicina por volumen total, de forma resaltada en cada uno de ellos.

Nombre antiguo	Nombre actual	Cantidad gentamicina (como sulfato) por vial	Cantidad total gentamicina (como sulfato)/Volumen total
Genta-Gobens 20 x 2	Genta Gobens 20 mg/ml solución inyectable y para perfusión	40 mg	40 mg/ 2 ml
Genta-Gobens 40 x 2	Genta Gobens 40 mg/ml solución inyectable y para perfusión	80 mg	80 mg/ 2 ml
Genta-Gobens 240	Genta Gobens 80 mg/ml solución inyectable y para perfusión	240 mg	240 mg/ 3 ml

Información para profesionales sanitarios

- Sea consciente de que la composición de los viales de Genta Gobens sigue siendo la misma que antes del cambio de la expresión de la dosis en el nombre. Este dato es muy importante para evitar errores de medicación.
- La composición de los viales de Genta Gobens sigue siendo la misma que antes del cambio de la expresión de la dosis en el nombre.
- Los viales contienen la misma cantidad y la misma concentración que los anteriores.

INFORMACIÓN SOBRE INVESTIGACIÓN

La AEMPS informa sobre el procedimiento a seguir en los ensayos clínicos que impliquen medicamentos y productos sanitarios

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 19 de junio de 2023

Referencia: AEMPS, 12/2023

- **La AEMPS publica una explicación detallada sobre los cambios producidos debido al avance de la regulación y las nuevas bases de datos**
- **Las solicitudes deberán presentarse por separado, en paralelo, y ambas autorizaciones serán necesarias para poder comenzar el ensayo clínico**

El avance de la regulación y las nuevas bases de datos aplicables han supuesto una modificación en el procedimiento a seguir de los estudios combinados, tanto de nuevos ensayos clínicos realizados a través de Sistema de Información de Ensayos Clínicos (CTIS, por sus siglas en inglés), como de modificaciones sustanciales de ensayos clínicos bajo la anterior directiva que todavía no han sido transicionados. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) detalla estos cambios y clarifica la situación con respecto a los estudios con productos integrados.

A) Ensayo clínico con medicamentos en investigación y productos sanitarios sin marcado CE

En los casos en los que en un ensayo clínico se pretenda utilizar algún producto sanitario sin marcado CE, o con marcado CE pero que no se usa conforme a su finalidad prevista, se trataría de un estudio combinado en el que habría, tanto un ensayo clínico con

un medicamento, como una investigación clínica con un producto sanitario, o un estudio del funcionamiento con un producto sanitario de diagnóstico in vitro, según el caso, y es necesario solicitar a la AEMPS las autorizaciones pertinentes.

- En cuanto al ensayo clínico con medicamentos, se deberá enviar toda la documentación relativa al ensayo clínico a través de CTIS o a través del Portal ECM (en el caso de modificaciones de ensayos bajo directiva).
- En cuanto a las investigaciones clínicas con productos sanitarios o los estudios del funcionamiento con productos sanitarios de diagnóstico in vitro cubiertos por el artículo 58 del Reglamento 2017/746, la documentación requerida, así como el protocolo del ensayo clínico, se deberá presentar a través del Registro General de la AEMPS dirigida al Departamento de Productos Sanitarios. Esta vía se utilizará hasta que se encuentre operativa la base de datos europea Eudamed.

Este mismo proceso aplica igualmente para los casos de modificaciones sustanciales, incluidas las ampliaciones a nuevos centros.

Si se trata de una modificación de un ensayo bajo directiva en el que había un producto sanitario sin marcado CE implicado, aunque el estudio del funcionamiento o la investigación clínica con el producto sanitario se autorizase de manera conjunta a través del portal ECM, a partir de ahora, además de lo requerido en cuanto a la modificación del ensayo clínico, se deberá enviar la solicitud de autorización de modificación sustancial del estudio del funcionamiento o de la investigación clínica por separado al Departamento de Productos Sanitarios de la AEMPS.

Del mismo modo, si una modificación de un ensayo bajo directiva tramitado y autorizado por el Portal ECM consiste en la inclusión de un nuevo producto sanitario sin marcado CE, además de lo requerido en cuanto a la modificación del ensayo clínico, la solicitud de

autorización del estudio del funcionamiento o de la investigación clínica debe realizarse por separado al Departamento de Productos Sanitarios.

Ambas solicitudes deberán presentarse de manera simultánea para su evaluación, que se realizará de manera paralela siguiendo los plazos según la legislación aplicable a cada uno de ellos. El CEIm evaluador debe ser el mismo tanto para el ensayo clínico con medicamentos como para la investigación clínica con productos sanitarios o el estudio del funcionamiento de productos sanitarios para diagnóstico in vitro.

En cuanto a las tasas, deberán abonarse las correspondientes a la evaluación de ensayos clínicos (o modificaciones, según corresponda), así como la tasa de solicitud de autorización de investigaciones clínicas de productos sanitarios (o modificaciones, según corresponda). Para los estudios del funcionamiento de productos sanitarios para diagnóstico in vitro las tasas son las mismas que para las investigaciones clínicas de productos sanitarios.

Se otorgarán dos autorizaciones por separado: una para la investigación

clínica con productos sanitarios o el estudio del funcionamiento de productos sanitarios para diagnóstico in vitro, y otra para la realización del ensayo clínico con medicamentos

Para poder iniciar el ensayo o aplicar la modificación, es imprescindible que el promotor cuente con ambas autorizaciones.

B) Ensayo clínico con un producto integrado

En los ensayos clínicos en los que se investigue un producto integrado que tenga componentes que, utilizados por separado, podrían considerarse un producto sanitario o un medicamento, la legislación aplicable al mismo varía dependiendo de la cualificación del producto en investigación como medicamento o producto sanitario según el mecanismo de acción a través del cual ejerce su acción, cabe diferenciar dos situaciones:

- En el caso en el que la acción fundamental sea la del medicamento, el promotor deberá presentar la solicitud de autorización de ensayo clínico a través de CTIS (oPortal ECM en caso de modificación de ensayo bajo

directiva) y únicamente se abonará la tasa correspondiente a ensayos clínicos. En este caso, no será necesario presentar ninguna solicitud al Departamento de Productos Sanitarios. La parte del producto que por separado podría considerarse producto sanitario debe cumplir los requerimientos de seguridad y funcionamiento que se recogen en el Anexo I del Reglamento 2017/745.

- En el caso en el que la acción fundamental sea la del producto sanitario, se trataría de una investigación clínica con productos sanitarios que deberá cumplir lo establecido en su legislación. La solicitud debe enviarse a través del Registro General de la AEMPS dirigida al Departamento de Productos Sanitarios y únicamente se abonará la tasa correspondiente a la investigación clínica de productos sanitarios.

En caso de dudas sobre ensayos clínicos con medicamentos pueden dirigirse a aecaem@aemps.es, y en caso de dudas con investigaciones clínicas con productos sanitarios a: psinvclinic@aemps.es.

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, Cristina Ramos del Moral, 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; crdelmoral@salud.madrid.org; francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org



**Hospital Universitario
de La Princesa**

