

PdF

Prescripción de Fármacos



Volumen 30 - N°1

Enero-Febrero 2024

.: **ÍNDICE** .:

Uso de aminoglucósidos basado en el genotipo de MT-RNR1

EDITORIAL

- Una "sesión clínica" poética

FARMACOGENÉTICA

- Uso de aminoglucósidos basado en el genotipo de *MT-RNR1*

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

- SECURE – Isavuconazol vs voriconazol para el tratamiento de primera línea de la enfermedad fúngica invasora causada por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos

UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS:

- Desprescripción de benzodiazepinas para los trastornos del sueño

FARMACOVIGILANCIA

- Brivudina (Nervinex): interacción potencialmente mortal con 5-fluoropirimidinas (capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, floxuridina) y con flucitosina
- Recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Medicamentos con dosis de inicio y mantenimiento

CASO CLÍNICO

- Toxicidad por 5-fluorouracilo en portador de mutación de *DPYD*

PROBLEMAS DE SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS

- NTRANET FARMACIA - Desabastecimientos

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

UAM

Universidad Autónoma
de Madrid



IF TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento / Drug Discovery

CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García
Alberto Morell Baladrón
Francisco Abad Santos
SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:
Dolores Ochoa Mazarro
SERVICIO DE FARMACOLOGÍA

CLÍNICA:

JEFE DE SECCIÓN
Francisco Abad Santos.
FACULTATIVO ESPECIALISTA:
Dolores Ochoa Mazarro
Gina Mejía Abril
Susana Almenara de Riquer
SUBDIRECTOR UNIDAD ENSAYOS
Manuel Román Martínez
COORDINADOR UNIDAD ENSAYOS
Sergio Luquero Bueno
INVESTIGADORES DOCTORES:
Francisco Javier Egea Máiquez
Samuel Martín Vilchez
Jesús Novalbos Reina
MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS
María González Bueno
Miguel Ángel Seguido Rodríguez
COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS
Marta de los Ríos Rodríguez
Marina Aldama Martín
CONTROL DE CALIDAD
Jaime Pérez Calvo
Jorge Toyos Argüelles
ENFERMERA DE ENSAYOS
Tamara de la Torre Muñoz
Raquel Saiz Martínez
INVESTIGADORES
PREDOCTORALES:
Gonzalo Villapalos García
Paula Soria Chacartegui
Eva Gonzalez Iglesias
Andrea Rodríguez Lopez
MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:
Antía Gómez Fernández
Raúl Parra Garcés
Cristina Ramos del Moral
Fabio Mejías Fernández
TÉCNICO DE LABORATORIO:
Alejandro de Miguel Cáceres
Marcos Navares Gómez
Ángel Lancho Sánchez
SECRETARIA DEL SERVICIO:
Marisa Fernández Mora
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: Distribuciones y Marketing
directos Madrid, 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

DIRECCIÓN EN INTERNET:
<http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354549094969&language=es&pagename=HospitalLaPrince>

EDITORIAL

Una “sesión clínica” poética

El pasado día de San Valentín asistí a la Sesión Clínica General que se celebra cada miércoles a las 8:10 de la mañana, en el Salón de Actos del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. El tema tratado se relaciona con el alma, de la que tanto entiende y cuida la poesía. Contamos con 120 asistentes, una cifra nada despreciable, tratándose de un tema tan “especializado”. El jefe del Servicio de Admisiones, que tiene una gran sensibilidad poética y colabora entusiastamente con el Grupo de Poesía de la Facultad, el doctor Arturo Ramos, logró que el coordinador de las sesiones clínicas, profesor Juan Antonio Vargas, dedicara una “sesión clínica” a la poesía. Y entre los lectores y comentaristas de las poesías hubo médicos, enfermeras y pacientes.

Arturo me pidió que presentara el “Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM” del que, con el apoyo del decanato y de la Fundación Teófilo Hernando (FTH), se han editado cuatro volúmenes, confeccionados por el Grupo de Poesía de la Facultad, que han ido seleccionando poesías que comentaban, durante las maravillosas reuniones periódicas que hemos celebrado en los últimos 12 años. Los 2.000 ejemplares de cada volumen se han distribuido gratuitamente a los alumnos de la Facultad.

La voz de José Hierro narró en la pantalla su pesimista soneto “Vida”, cuyo terceto final reza así: <<Qué más da que la vida fuera nada / si más nada será, después de todo / después de tanto todo para nada.>>. Y también grabada, con su voz, vimos en la pantalla otro pesimista poema de Andrés Aberasturi, que pasó muchos días con su hija Cris en la planta quinta de neonatología del Hospital Universitario La Paz: <<... En esta quinta planta / a un lado está la vida / que es un hilo casi transparente / y en el otro la nada /-ese filo que primero no es / y luego se llama muerte-. / La vida aquí / siempre está a punto de convertirse en nada. >> La doctora Eni Román, jefa del Servicio de Pediatría del Puerta de Hierro, que hizo su residencia de pediatría en La Paz, nos regaló un sentido comentario de esta poesía de Aberasturi.

Acompañada por la guitarra de Don Carlos Barroso, Arturo me pidió que recitara un poema que ridiculizaba la labor del médico en el Siglo de Oro. Lo escribió don Luis de Góngora y Argote; el poema transcurre con estrofas intercaladas entre el estribillo que le da nombre, “Buena orina y buen color, y tres higas al doctor”. La primera octava reza así: <<Cierta doctor medio almud / llamar solía, y no mal, / al vidrio del orinal / espejo de la salud; / porque el vicio o la virtud / del humor que predomina, / nos lo demuestra la orina / con clemencia o con rigor>>. En uno de sus versos finales, Góngora recomienda “vivir bien, beber mejor” (y olvidarse de los médicos).

El doctor José Luis Aranda Arcas, internista que trabajó largos años en el Hospital 12 de Octubre, y que ha enriquecido con sus sonetos y sus aportaciones poéticas los sucesivos Recetarios, recitó uno de esos sonetos, dedicado “Al residente de medicina interna” y que termina con un terceto de calado: <<Acuñado quisiera en pergamino: / Que honrés a los que ya os han precedido / y ayudéis al enfermo en su destino>>.

Arturo recitó un poema del enfermero don Santiago Gómez Valverde, que tiene publicados nada menos que 18 libros de poesía. El poema aparece en su libro “Un invierno llamado frío”; el poema se llama “Lección” y, tras hablar de los mecanismos del dolor y sus vías sensoriales cuyo dominio le valió un diez en el examen, concluye: <<De poco me ha servido, / para aliviar el llanto que hoy empaña el volcán de mis heridas>>. Más tarde, el propio Santiago dio lectura a una poesía que le inspiró una visita a la sepultura de su madre: <<En lugar de unas rosas, / te he traído un instante impregnado de mi / para que en ti repose, a tu lado, para siempre>>.

Seguidamente se dio lectura a otros poemas relacionados con la analítica y las actividades de las áreas de hospitalización. Así, doña Inma Luna Gallego, antropóloga y poetisa madrileña, en su poema “Analítica” dice lo siguiente: <<Le doy mi brazo. / Se me ha acabado el miedo a ver fluir mi propia sangre. Como un relato de cosas que he comido, besado y olvidado...>> Lo comentó la enfermera doña Montse Solís. Por su parte, la enfermera Almudena Santano Magariño leyó un poema de Arturo sobre “La Planta COVID” del que entresaco unos versos: “La planta COVID del hospital / es una feria ambulante, / subes a una caravana / sin poder salir / hasta cumplir tu tiempo. /...La planta COVID del hospital / respira humanidad>>.

Y abundando en el COVID, José Luis Aranda leyó un soneto que dedicó al virus: <<Un virus nos recluye y nos li- quida; / un hijo de mil putas y cornudo, / que volando en patera de estornudo, / su mal extiende oculto y homicida>>.

Ya tocábamos el final de la sesión cuando el paciente de Crohn don Luis González Carrillo leyó unos Haiku de sus dos libros: <<En el hospital / dejo esta maleta / que es mi cuerpo>>. La sesión finalizó con una última estrofa del poema "Amo mi cuerpo", de Antonio Gamoneda: <<No hay causa en mí. En mí no hay / más que cansancio...>>

Las poesías que seleccionó Arturo Ramos para la "sesión clínica" poéti- ca fueron acertadas y relevantes en el contexto del dolor y la cercana muer- te que se viven, cotidianamente, en el hospital. Pero también en los "Re- cetarios Poéticos" los estudiantes han incluido poesías llenas de esperanza para el paciente que sufre. Por ejem- plo, "El médico de la aldea" de Javier

del Granado: <<Como el dulce Rabi de Galilea, / con la sonrisa iluminó la infancia, / y derramó de su alma la fra- gancia / sobre la humilde gente de la aldea>>. O el breve poema anónimo: <<Un médico sabio dijo, "La mejor me- dicina es amor y cuidados". Alguien le preguntó, ¿y si no funciona? / Él sonrió y le contestó, "aumenta la dosis">>. O el soneto de José Luis Martín Descalzo sobre el dolor: <<Nunca podrás dolor acorralarme... / Puedo amar en el po- tro de tortura, / puedo reír cosido por tus lanzas, / puedo ver en la oscura no- che oscura>>. Por no recordar el subli- me soneto de amor de don Francisco de Quevedo y Villegas: <<Cerrar podrá mis ojos la postrera / sombra que me llevare el blanco día, / podrá desatar esta alma mía, / hora a su afán ansiosa lisonjera; / más no desotra parte en la ribera, / dejará la memoria, en donde ardía: / contigo, nadar sabe mi llama el agua fría, / y perder el respeto a ley severa. / Alma, a quién todo un dios prisión ha sido, / venas que humor a

tanto fuego han dado / médulas, que han gloriosamente ardido, / su cuerpo dejará, no su cuidado; / serán ceniza, más tendrá sentido; / polvo serán, más polvo enamorado>>.

¿Para cuándo, una "Sesión Clíni- ca General" poética en La Princesa? Sensibilidad poética no falta en nues- tro hospital, a juzgar por las sesiones humanísticas de al menos el Servicio de Neumología, en el marco de las ac- tividades del "Aula Respira Vida" que cataliza el profesor Julio Ancochea. Su servicio debería organizar la primera "sesión clínica" poética. Que así sea. Recuperemos el humanismo que tanto bien hará a médicos y pacientes, a en- fermeras y personal sanitario, a todos en general.

Antonio G. GARCÍA
Médico y farmacólogo clínico

FARMACOGENÉTICA

Uso de aminoglucósidos basado en el genotipo de MT-RNR1

Jorge NAVARRO ROLDAN¹ y Andrea RODRÍGUEZ LÓPEZ²

¹Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Virgen del Rocío.

²Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa

En este trabajo se recopila la infor- mación de la guía clínica del CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implemen- tation Consortium) acerca del uso de aminoglucósidos en función del geno- tipo de MT-RNR1 (1).

Los aminoglucósidos son un grupo de antibióticos ampliamente utilizados en la práctica clínica para el tratamien- to de infecciones graves por bacterias Gram negativas y en ocasiones de for- ma sinérgica con otros agentes para infecciones graves por Gram positivas, además de usarse de forma tópica para otras condiciones. Es importante llevar a cabo una monitorización de las concentraciones plasmáticas debido a la variabilidad farmacocinética que existe entre individuos y al riesgo de sufrir efectos secundarios graves como la nefrotoxicidad o la ototoxicidad (in- cluyendo vestibulotoxicidad e hipoacu- sia neurosensorial). Dichos efectos son típicamente dependientes de dosis, siendo más frecuente su aparición con

concentraciones plasmáticas eleva- das y con una duración de tratamiento prolongada. A pesar de ello algunos pacientes también han presentado epi- sodios de pérdida de audición bilateral con sólo una dosis (2).

El mecanismo de acción bactericida de los aminoglucósidos consiste en la inhibición de la síntesis proteica me- diante la unión a la subunidad 16S del ARN ribosómico (ARNr) del ribosoma 30S bacteriano (3). El ribosoma 30S es el responsable de la traducción del ARN mensajero (ARNm) en la célula procariota. Si la subunidad 16S está unida a un aminoglucósido se produ- cen errores durante la traducción, pro- vocando así la interrupción de la sínte- sis normal de proteínas (4).

El gen MT-RNR1 codifica la subuni- dad 12S del ARNr, que es la homóloga mitocondrial del ARNr 16S procariota. Se han estudiado variantes del gen MT-RNR1, que estarían relacionadas

con un aumento del riesgo de pérdida de audición inducida por aminoglucó- sidos (AIHL). Puede que estas varian- tes lleven a que la subunidad 12S del ARNr humano se asemeje más a la subunidad 16S del ARNr procariota, permitiendo que los aminoglucósidos se unan más fácilmente a la proteína (5-7). Existen 3 variantes con eviden- cia suficiente que apoya la interacción fármaco-variante, son m.1095T>C, m.1494C>T y m.1555A>G (Tabla 1); las recomendaciones para la prescrip- ción de aminoglucósidos se basan en dichas variantes, ya que la presencia de una variante de MT-RNR1 podría conferir susceptibilidad a pérdida de audición inducida por aminoglucósi- dos.

RECOMENDACIONES

A diferencia de lo que ocurre con muchas guías farmacogenéticas, en este caso no se asigna el estado me-

Tabla 1. Asignación de fenotipo probable en base al genotipo *MT-RNR1*.

Fenotipo probable	Genotipo	Ejemplos
Variante de riesgo aumentado de AIHL	Individuos portadores de una variante de <i>MT-RNR1</i> asociada con riesgo aumentado de pérdida de audición.	m.1095T>C m.1494C>T m.1555A>G
Variante de riesgo normal de AIHL	Individuos sin variante de riesgo aumentado <i>MT-RNR1</i> detectable o con una variante <i>MT-RNR1</i> asociada a un riesgo normal de pérdida de audición inducida por aminoglucósidos.	m.827A>G
Variante de riesgo incierto de AIHL	Individuos con variantes de <i>MT-RNR1</i> asociada con riesgo incierto de pérdida de audición inducida por aminoglucósidos.	m.663A>G m.669T>C m.747A>G m.786G>A m.807A>G m.807A>C m.839A>G m.896A>G m.930A>G m.951G>A m.961T>G m.988G>A m.960C>del m.961T>del m.1189T>C m.1243T>C m.1520T>C m.1537C>T m.1556C>T m.961T>del+Cn

AIHL: pérdida de audición inducida por aminoglucósidos

Tabla 2. Uso terapéutico recomendado de aminoglucósidos en relación con el fenotipo *MT-RNR1* en niños y adultos

Fenotipo	Implicaciones de este fenotipo	Recomendaciones terapéuticas (clasificación de la recomendación)	Consideraciones
Variante de riesgo aumentado de AIHL	Muy alto riesgo de desarrollar AIHL al ser administrado el aminoglucósido.	Evitar aminoglucósido a menos que el riesgo de pérdida de audición permanente sea superado por la gravedad de la infección y ausencia de alternativas. (Fuerte)	Si no existen alternativas, evaluar la capacidad auditiva frecuentemente durante el tratamiento y tomar las precauciones pertinentes.
Variante de riesgo normal de AIHL	Riesgo normal de desarrollar AIHL.	Utilizar dosis estándar durante el menor tiempo necesario con monitorización de dosis. Evaluar capacidad auditiva de forma regular. (Fuerte)	Individuos sin variantes de alto riesgo, aun así, no están exentos de poder desarrollar AIHL especialmente a dosis altas y con tratamientos prolongados.
Variante de riesgo incierto de AIHL	Débil o sin evidencia de relación con desarrollo de AIHL.	Utilizar dosis estándar durante el menor tiempo necesario con monitorización de dosis. Evaluar capacidad auditiva de forma regular. (Opcional)	Individuos sin variantes de alto riesgo, aun así, no están exentos de poder desarrollar AIHL especialmente a dosis altas y con tratamientos prolongados.

AIHL: pérdida de audición inducida por aminoglucósidos

tabolizador en función del diplotipo del paciente, sino la presencia de una variante patogénica de *MT-RNR1* en un individuo puede interpretarse como que confiere susceptibilidad a la pérdida de audición. Es importante aclarar que los pacientes que no presentan

estas variantes no quedan exentos de presentar dicho efecto adverso y deberían seguir una monitorización renal y de niveles plasmáticos, así como recibir la dosis mínima eficaz.

A grandes rasgos, la recomenda-

ción en pacientes con variantes de *MT-RNR1* que predispongan a AIHL es de contraindicación relativa, deberían evitarse los aminoglucósidos salvo que el riesgo de pérdida de audición se compense por usarlos dada la gravedad de la infección y la ausencia de

una alternativa terapéutica razonable. Si no hubiera una alternativa efectiva al uso de aminoglucósidos, se debería minimizar en lo posible la duración del tratamiento, además de consultar con un especialista para plantear enfoques alternativos y monitorizar la capacidad auditiva durante y posterior a la terapia (Tabla 2).

Un individuo sin variantes detectables en el gen *MT-RNR1* o portador de variantes no consideradas predisponentes a la AIHL (riesgo normal), como es la variante m.827A>G, debe seguir considerándose en riesgo de AIHL. Además de la asociación con el gen *MT-RNR1*, la AIHL se asocia a menudo con otros factores de riesgo como la prematuridad, la insuficiencia renal, el síndrome de respuesta inflamatoria grave, los regímenes terapéuticos prolongados y concentraciones plasmáticas supratrapéuticas (8,9). Finalmente, si un individuo con una variante de *MT-RNR1* de aumento de riesgo de ototoxicidad ha recibido tratamiento previo con aminoglucósidos sin desarrollar dicho evento adverso, esto no quiere decir que no sean igualmente subsidiarios de padecerlo con nuevos ciclos de tratamiento.

Consideraciones para el uso de aminoglucósidos en pacientes con variantes de *MT-RNR1* asociadas a aumento de riesgo de ototoxicidad inducida por aminoglucósidos.

Las recomendaciones para el uso de aminoglucósidos se dividen según tres posibles escenarios:

1. **Hay disponibilidad de un tratamiento igual o más efectivo para el paciente:** se desaconseja el uso de un aminoglucósido en individuos con mayor riesgo de AIHL debido a la presencia de una variante *MT-RNR1*.
2. **Existen motivos para pensar que el uso de un aminoglucósido**

conllevaría a mejores resultados terapéuticos, aunque la evidencia sea escasa o el efecto sea pequeño: se recomienda buscar opinión de expertos sobre alternativas y determinar la conveniencia de utilizar aminoglucósidos, teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente, además del riesgo de AIHL. En caso de utilizarse, el paciente o su familia deben ser informados del mayor riesgo de pérdida de audición y el tratamiento debería prolongarse durante el menor tiempo posible adoptando las precauciones apropiadas.

3. **Existe evidencia significativa de que un tratamiento que contenga un aminoglucósido va a tener una eficacia clínicamente superior a las alternativas disponibles:** se recomienda la búsqueda de opinión de expertos y utilizar aminoglucósido el mínimo tiempo requerido para tratar la infección, así como una estrecha monitorización.

Estas recomendaciones no discriminan entre grupos de edad; sin embargo, teniendo en cuenta las fases del desarrollo del lenguaje y la audición en edad pediátrica, el impacto de este efecto adverso sería potencialmente mayor en niños pequeños que en adultos (10).

Vías de administración alternativas

Los aminoglucósidos presentan una alta biodisponibilidad cuando se administran por vía intravenosa, intramuscular o intraperitoneal; las recomendaciones descritas anteriormente se aplican a todos estos tipos de administración. Sin embargo, la biodisponibilidad tras la administración por vía enteral, inhalada, intratecal o intraventricular, así como con la irrigación vesical, es menor y se desconoce si causaría ototoxicidad en pacientes con variantes de aumento de riesgo en *MT-RNR1*.

Se han descrito casos de pérdida de audición en pacientes que han recibido administración por vía intratecal e intraventricular de gentamicina y estreptomycinina, pero el potencial papel de la variación del gen *MT-RNR1* en estos casos de pérdida de audición es desconocida (11). En cuanto a la administración enteral y tópica normalmente tienen una biodisponibilidad absoluta menor al 1%, por lo que es improbable que logren desarrollar este efecto secundario incluso en pacientes con variantes de riesgo aumentado del gen *MT-RNR1* (12). Respecto a la irrigación vesical con aminoglucósidos para el tratamiento o prevención de infecciones de tracto urinario, se ha documentado mínima absorción sistémica pero la información es limitada (13,14).

Uso de vacunas que utilizan aminoglucósidos durante su fabricación en pacientes con variante m.1555A>G.

Existen vacunas, recogidas en los calendarios de vacunación rutinarios, en cuyo proceso de fabricación, se utilizan aminoglucósidos para prevenir la contaminación bacteriana. Muchos de estos agentes son posteriormente eliminados durante el proceso de purificación, pero en ocasiones pueden quedar trazas de excipientes. A pesar de ello, esta cantidad de fármaco sería residual y la concentración administrada sería muy inferior a una dosis terapéutica habitual. Por otro lado, se cree que la variante de alto riesgo más frecuente (m.1555A>G) está lo suficientemente presente en la población como para que se hubiesen detectado señales dada la ubicua administración de estas vacunas.

Por ello, se considera que la presencia de variantes *MT-RNR1* asociadas con un mayor riesgo de AIHL no debería afectar a los calendarios de vacunación rutinarios.

REFERENCIAS

1. McDermott JH, Wolf J, Hoshitsuki K, Huddart R, Caudle KE, Whirl-Carrillo M, Steyger PS, Smith RJH, Cody N, Rodríguez-Antona C, Klein TE, Newman WG. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for the Use of Aminoglycosides Based on *MT-RNR1* Genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Feb;111(2):366-372. doi: 10.1002/cpt.2309. Epub 2021 Jun 20. PMID: 34032273; PMCID: PMC8613315.
2. Dean L, Kane M. Gentamicin Therapy and *MT-RNR1* Genotype. 2015 Apr 29 [Updated 2022 Sep 22]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285956/>
3. Kotra LP, Haddad J, Mobashery S. Aminoglycosides: perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Dec;44(12):3249-56. doi: 10.1128/AAC.44.12.3249-3256.2000. PMID: 11083623; PMCID: PMC90188.
4. Davis BD, Chen LL, Tai PC. Misread protein creates membrane channels: an essential step in the bactericidal action of aminoglycosides. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 Aug;83(16):6164-8. doi: 10.1073/pnas.83.16.6164. PMID: 2426712; PMCID: PMC386460.
5. Ryu DH, Rando RR. Decoding region bubble size and aminoglycoside antibiotic binding. *Bioorg Med Chem Lett.* 2002 Aug 19;12(16):2241-4. doi: 10.1016/S0960-894X(02)00342-6. PMID: 12127547.
6. Qian Y, Guan MX. Interaction of aminoglycosides with human mitochondrial 12S rRNA carrying the deafness-associated mutation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Nov;53(11):4612-8. doi: 10.1128/AAC.00965-08. Epub 2009 Aug 17. PMID: 19687236; PMCID: PMC2772318.
7. Hamasaki K, Rando RR. Specific binding of aminoglycosides to a human rRNA construct based on a DNA polymorphism which causes aminoglycoside-induced deafness. *Biochemistry.* 1997 Oct 7;36(40):12323-8. doi: 10.1021/bi970962r. PMID: 9315872.
8. Göpel W, Berkowski S, Preuss M, Ziegler A, Küster H, Felderhoff-Müser U, Gortner L, Mögel M, Härtel C, Herting E; German Neonatal Network. Mitochondrial mutation m.1555A>G as a risk factor for failed newborn hearing screening in a large cohort of preterm infants. *BMC Pediatr.* 2014 Aug 26;14:210. doi: 10.1186/1471-2431-14-210. PMID: 25155176; PMCID: PMC4236616.
9. Koo JW, Quintanilla-Dieck L, Jiang M, Liu J, Urdang ZD, Allensworth JJ, Cross CP, Li H, Steyger PS. Endotoxemia-mediated inflammation potentiates aminoglycoside-induced ototoxicity. *Sci Transl Med.* 2015 Jul 29;7(298):298ra118. doi: 10.1126/scitranslmed.

aac5546. PMID: 26223301; PMCID: PMC4534720.

10. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):898-921. doi: 10.1542/peds.2007-2333. PMID: 17908777.

11. Nau R, Blei C, Eiffert H. Intrathecal Antibacterial and Antifungal Therapies. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Apr 29;33(3):e00190-19. doi: 10.1128/CMR.00190-19. PMID: 32349999; PMCID: PMC7194852.

12. Kunin CM, Chalmers TC, Leevy CM, Sebastyen SC, Lieber CS, Finland M. Absorption of orally administered neomycin and kanamycin; with special reference to patients with severe hepatic and renal disease. *N Engl J Med*. 1960 Feb 25;262:380-5. doi: 10.1056/

NEJM196002252620802. PMID: 14412744.

13. Pietropaolo A, Jones P, Moors M, Birch B, Somani BK. Use and Effectiveness of Antimicrobial Intravesical Treatment for Prophylaxis and Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections (UTIs): a Systematic Review. *Curr Urol Rep*. 2018 Aug 9;19(10):78. doi: 10.1007/s11934-018-0834-8. PMID: 30094687; PMCID: PMC6097067.

14. Defoor W, Ferguson D, Mashni S, Creelman L, Reeves D, Minevich E, Reddy P, Sheldon C. Safety of gentamicin bladder irrigations in complex urological cases. *J Urol*. 2006 May;175(5):1861-4. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00928-6. PMID: 16600780.

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

SECURE – Isavuconazol vs voriconazol para el tratamiento de primera línea de la enfermedad fúngica invasora causada por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos

Teresa LÓPEZ CUESTA

Facultad de Medicina, Hospital Universitario de la Princesa,
Universidad Autónoma de Madrid

Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016 Feb 20; 387 (10020): 760-9.

Introducción

La enfermedad fúngica invasora supone una causa importante de mortalidad en pacientes que presentan factores de riesgo, como enfermedades hematológicas malignas, trasplantados o pacientes en unidades de cuidados intensivos. Los antifúngicos de los que disponemos actualmente presentan limitaciones en cuanto a su perfil de seguridad, la ausencia de una formulación oral o la escasa evidencia científica que puede apoyar su uso como primera línea de tratamiento.

De acuerdo con las guías de práctica clínica, a nivel internacional, el voriconazol se considera un antifúngico de primera línea para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y otras infecciones fúngicas. No obstante, este fármaco presenta algunos inconvenientes que dificultan su uso, como las interacciones farmacológicas, la variabilidad farmacocinética, la toxicidad a corto y largo plazo, la necesidad de monitorizar sus niveles o la presencia del excipiente β -ciclodextrina en su formulación intravenosa, que puede empeorar la función renal en pacientes que ya presentan una función alterada.

Para hacer frente a estas limitaciones se ha desarrollado el isavuconazol, un antifúngico triazólico de amplio espectro. El isavuconazol es el principio activo del sulfato de isavuconazonio, un profármaco hidrosoluble que no requiere excipientes potencialmente ne-

frotóxicos. Actualmente está aprobado por la US Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis (la EMA añade que para la mucormicosis se empleará cuando la anfotericina B no sea apropiada).

El ensayo SECURE se lleva a cabo para demostrar la no inferioridad del isavuconazol comparado con el voriconazol, en términos de eficacia y seguridad, para el tratamiento de primera línea de la enfermedad fúngica invasora por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos. Es un estudio financiado por Astellas Pharma Global Development y Basilea Pharmaceutica Internacional (1).

MÉTODOS

Diseño del estudio

El ensayo SECURE es un estudio de no inferioridad de fase 3, aleatorizado, doble ciego, internacional y multicéntrico, realizado entre 2007 y 2013.

Los criterios de inclusión eran: tener ≥ 18 años y presentar una enfermedad fúngica invasora posible, probable o probada (según criterios preestablecidos), causada por *Aspergillus* spp u otros hongos filamentosos. Los principales criterios de exclusión eran presentar disfunción hepática o enfermedad renal moderada o severa.

Se aceptaron como criterios micológicos para definir la enfermedad la

detección de elementos fúngicos por citología o microscopía directa o su crecimiento en cultivo. También se aceptó como criterio micológico tener un test positivo para galactomanano en suero, pero no en lavado broncoalveolar. Antes del desenmascaramiento de los datos, la FDA publicó una revisión sobre la utilización del galactomanano como criterio de enfermedad fúngica probable, que incluía su detección en un lavado broncoalveolar, por lo que se realizó también un análisis preespecificado con este nuevo criterio.

Aleatorización y enmascaramiento

Los pacientes fueron asignados a los grupos de tratamiento mediante una aleatorización 1:1 estratificada por región geográfica, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (allo-TPH) y enfermedad maligna activa al inicio del estudio. El enmascaramiento fue doble ciego, utilizándose un placebo para igualar la frecuencia de dosificación diaria en ambos grupos de tratamiento.

Tratamiento y evaluación

El grupo de tratamiento con isavuconazol recibió 372 mg de sulfato de isavuconazonio (equivalente a 200 mg de isavuconazol) de forma intravenosa cada 8 horas durante 48 horas y posteriormente 200 mg de isavuconazol oral o intravenoso una vez al día. El grupo de voriconazol recibió la pauta de 6 mg/kg intravenoso dos veces al día durante el primer día, seguido de 4 mg/kg intravenoso dos veces al día durante

el segundo día y 4 mg/kg dos veces al día intravenoso o 200 mg dos veces al día de forma oral a partir del día 3. No se realizó monitorización de los niveles terapéuticos en ninguno de los dos grupos y se estableció una duración máxima del tratamiento de 84 días.

Un comité de expertos independiente se encargó de establecer el diagnóstico de enfermedad fúngica invasora y su clasificación en posible, probable o probada. También evaluó la respuesta clínica, radiológica, micológica y la respuesta global. Los aspectos clínicos se evaluaron en el screening y en los días 7, 14, 28, 42, 63, 84, fin de tratamiento (si < 84 días) y a las 4 semanas del fin de tratamiento. Los aspectos radiológicos y micológicos se evaluaron entre el screening y el día 7 y posteriormente en los días 7, 42, 84 y fin de tratamiento.

Objetivos y variables

Para definir los objetivos del estudio, se describieron distintas poblaciones: la población por intención de tratar (ITT), que incluía a todos los pacientes que, tras la aleatorización, habían recibido al menos una dosis de antifúngico; la población por intención de tratar modificada (mITT), que incluía a los pacientes de la ITT que presentaban una enfermedad fúngica invasiva clasificada como probada o probable; la población por intención de tratar micológica (myITT), que incluía a los pacientes de la mITT con diagnóstico de aspergilosis invasiva probada o probable; la población de seguridad, que incluía a todos los pacientes que habían recibido una dosis de antifúngico; y la población por protocolo, que excluía a los pacientes que no se habían desviado del protocolo. También se estableció una población por intención de tratar estrictamente definida, con todos los pacientes que habían sido aleatorizados independientemente de si llegaron a recibir alguno de los antifúngicos.

Como objetivo primario de eficacia se utilizó la mortalidad por cualquier causa desde la primera dosis del fármaco hasta el día 42 en la población ITT. Los objetivos secundarios del estudio eran: la mortalidad por cualquier causa desde la primera dosis hasta el día 84, la respuesta global, clínica, micológica y radiológica en los días 42, 84 y fin de tratamiento, la tolerancia y la seguridad.

Análisis estadísticos

Se calculó el tamaño muestral a partir del objetivo primario de eficacia, estimando que se requerirían unos 255 pacientes en cada grupo de tratamiento para demostrar la no inferioridad del

isavuconazol comparado con el voriconazol, con una potencia del 80%, considerando un margen de no inferioridad del 10% (el límite superior del intervalo de confianza (IC) al 95% para la diferencia de tratamiento debería ser un 10% o inferior). Se estimó una mortalidad del 20% en ambos grupos.

Se utilizó el método de Cochran-Mantel-Haenszel para calcular la diferencia de tratamiento ajustada por estratos y se estudió la posible interacción entre subgrupos de tratamiento (por edad, sexo, etnia, neutropenia al inicio, índice de masa corporal, filtrado glomerular y periodo de entrada en el estudio) mediante una regresión logística con un valor de significación estadística $p < 0.15$. Se compararon también los eventos adversos por órganos entre ambos grupos utilizando el test exacto de Fisher.

RESULTADOS

Se reclutaron pacientes de 102 centros procedentes de 26 países (Europa, América, Asia y regiones del Pacífico) entre el 7 de marzo de 2007 y el 28 de marzo de 2013. Un total de 532 pacientes dieron su consentimiento, de los cuales 527 fueron aleatorizados y de ellos 11 no recibieron ningún fármaco, de modo que la población ITT comprendía 516 pacientes (258 en cada grupo de tratamiento).

En cuanto a las características demográficas y las patologías subyacentes al inicio del estudio, en el grupo de isavuconazol un 56% eran varones frente al 63% del grupo de voriconazol. Además, en el grupo de voriconazol había más pacientes con leucemia aguda mieloide (49%) con respecto al grupo de isavuconazol (38%), siendo similares en el resto de las características. La patología subyacente más frecuente era la enfermedad hematológica maligna (84%). Un 20% de los pacientes eran receptores de alo-TPH y un 66% tenían neutropenia. Al clasificar a los pacientes en categorías de infección fúngica, un 13% presentaban una infección probada, un 40% una infección probable, un 38% una infección posible y un 9% no cumplían criterios de enfermedad fúngica invasiva. La especie de *Aspergillus* más frecuente en los cultivos fue *A. fumigatus* (53 casos), seguida de *A. flavus* (22 casos), *A. niger* (8 casos) y *A. terreus* (6 casos).

La duración media del tratamiento fue de 45 días para el isavuconazol y de 47 días para el voriconazol. Un 78% de los pacientes pasaron de la formulación intravenosa a la formulación oral (194 con isavuconazol, 206 con vorico-

nazol). De los 258 pacientes de cada grupo de tratamiento, 118 completaron el tratamiento y 170 completaron el seguimiento en el grupo de isavuconazol. En el grupo de voriconazol, 120 completaron el tratamiento y 155 el seguimiento.

Eficacia y seguridad

La diferencia de tratamiento ajustada entre ambos grupos en la población ITT para el objetivo primario de eficacia (mortalidad por cualquier causa a los 42 días de tratamiento) fue de -1%, con un IC al 95% de -7.8% a 5.7%. Dado que el límite superior del IC estaba por debajo del 10%, se demostró la no inferioridad del isavuconazol comparado con el voriconazol, con resultados similares en las poblaciones mITT y myITT y en el análisis por protocolo (ver Tabla 1). El análisis post-hoc de la población ITT estrictamente definida para el objetivo primario de eficacia fue consistente con los resultados obtenidos (diferencia -1.1% con IC 95% de -7.9 a 5.7%). No se encontró ningún factor de interacción entre los subgrupos analizados.

En cuanto al objetivo secundario de eficacia (respuesta global al final del tratamiento) en la población mITT, también se demostró la no inferioridad del isavuconazol (35% de respuesta completa con isavuconazol vs 36% con voriconazol). La mortalidad hasta el día 84 fue analizada con el método de Kaplan-Meier y fue similar en ambos grupos de tratamiento, tanto en la población ITT (-1.1%, IC 95% -8.9 a 6.7%) como en la población mITT (-5.7%, IC 95% -16.9 a 5.5%).

En la población de seguridad, casi todos los pacientes tuvieron al menos un evento adverso desde el inicio del tratamiento (96% con isavuconazol y 98% con voriconazol), siendo los más frecuentes los gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, pirosis) y la hipocalemia. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a eventos adversos graves. Sin embargo, el grupo de isavuconazol presentó significativamente menos eventos adversos hepato-biliares, oculares y cutáneos o subcutáneos (ver Tabla 2). Además, este grupo presentó menos eventos adversos relacionados específicamente con el antifúngico (42% con isavuconazol vs 60% con voriconazol) y una menor tasa de discontinuación permanente del tratamiento por eventos adversos, tanto relacionados con el antifúngico (8% isavuconazol vs 14% voriconazol) como a nivel global desde el inicio del tratamiento (14% isavuconazol vs 23% voriconazol).

Tabla 1: Diferencias de mortalidad por cualquier causa a los 42 y a los 84 días de tratamiento. Tabla modificada del ensayo clínico SECURE (1).

Mortalidad por cualquier causa	Isavuconazol	Voriconazol	Diferencia ajustada de tratamiento (IC 95%)
Población ITT	258	258	
Mortalidad por cualquier causa a los 42 días	48 (19%)	52 (20%)	-1.0% (-7.8 a 5.7)
Mortalidad por cualquier causa a los 84 días	75 (29%)	80 (31%)	-1.4% (-9.2 a 6.3)
Población mITT	143	129	
Mortalidad por cualquier causa a los 42 días	28 (20%)	30 (23%)	-2.6% (-12.2 a 6.9)
Mortalidad por cualquier causa a los 84 días	43 (30%)	48 (37%)	-5.5% (-16.1 a 5.1)
Población myITT	123	108	
Mortalidad por cualquier causa a los 42 días	23 (19%)	24 (22%)	-2.7% (-12.9 a 7.5)
Mortalidad por cualquier causa a los 84 días	35 (28%)	39 (36%)	-5.7% (-17.1 a 5.6)

Se utilizó un margen de no inferioridad del 10% para la diferencia ajustada de tratamiento entre Isavuconazol y voriconazol; un intervalo de confianza (IC) del 95% con un límite superior por debajo del 10% sugiere que el Isavuconazol no es inferior al voriconazol. Población ITT = población por intención de tratar (todos los pacientes aleatorizados que han recibido al menos una dosis de antifúngico); población mITT = población por intención de tratar modificada (pacientes de la población ITT con una infección fúngica invasiva clasificada como probada o probable); población myITT = población por intención de tratar micológica (pacientes de la población mITT con diagnóstico de aspergilosis invasiva probada o probable).

Tabla 2: Eventos adversos desde el inicio del tratamiento hasta el día 28 tras la última dosis en la población de seguridad, clasificados por sistemas orgánicos. Tabla modificada del ensayo clínico SECURE (1).

	Isavuconazol (n = 257) *	Voriconazol (n = 259)	Valor p
Global	247 (96%)	255 (98%)	0.122
Trastornos gastrointestinales	174 (68%)	180 (69%)	0.705
Infecciones e infestaciones	152 (59%)	158 (61%)	0.719
Trastornos generales y del sitio de administración	148 (58%)	144 (56%)	0.658
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	143 (56%)	147 (57%)	0.859
Trastornos metabólicos y nutricionales	108 (42%)	121 (47%)	0.289
Trastornos del sistema nervioso	95 (37%)	89 (34%)	0.582
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	86 (33%)	110 (42%)	0.037#
Anormalidades en resultados de laboratorio	85 (33%)	96 (37%)	0.357
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	77 (30%)	82 (32%)	0.703
Trastornos psiquiátricos	70 (27%)	86 (33%)	0.151
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	69 (27%)	77 (30%)	0.495
Trastornos vasculares	67 (26%)	77 (30%)	0.378
Trastornos renales y urinarios	55 (21%)	58 (22%)	0.832
Trastornos cardíacos	43 (17%)	57 (22%)	0.148
Trastornos oculares	39 (15%)	69 (27%)	0.002#
Lesión, intoxicación y complicaciones procedimentales	33 (13%)	39 (15%)	0.526
Trastornos hepatobiliares	23 (9%)	42 (16%)	0.016#
Trastornos del sistema inmune	20 (8%)	25 (10%)	0.533
Neoplasias benignas, malignas o no especificadas	19 (7%)	31 (12%)	0.101
Trastornos del oído y laberínticos	14 (5%)	13 (5%)	0.846
Trastornos reproductivos y mamarios	8 (3%)	13 (5%)	0.373
Trastornos endocrinológicos	5 (2%)	3 (1%)	0.503
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	3 (1%)	2 (1%)	0.685
Circunstancias sociales	0	1 (<1%)	>0.999

*Un paciente asignado al grupo de Isavuconazol recibió voriconazol durante 7 días seguido de Isavuconazol. Este paciente se incluye en el grupo de Isavuconazol para el análisis de eficacia y en el de voriconazol para el análisis de seguridad. # Significación estadística para $p \leq 0.05$ (test exacto de Fisher).

DISCUSIÓN

En las guías actuales, el voriconazol se posiciona como tratamiento de primera línea para la aspergilosis invasiva. También está indicado como tratamiento de primera línea de otras infecciones fúngicas más raras, pero no tiene actividad frente a los mucorales. Además, requiere monitorización terapéutica de sus niveles dado que presenta una farmacocinética no lineal. El isavuconazol aporta como ventajas su actividad frente a los mucorales y una

farmacocinética lineal y predecible, con escasa variabilidad interpaciente.

En este estudio, se escogió como variable principal de eficacia la mortalidad por cualquier causa a los 42 días porque a partir de este tiempo aumenta la mortalidad por causas alternativas y además es una variable más objetiva que la respuesta global al tratamiento, dado que a menudo existe discordancia entre la respuesta clínica y la respuesta radiológica (más tardía). Las

pérdidas en el seguimiento fueron contabilizadas como resultados negativos para ser más conservadores en el análisis de los resultados.

La respuesta global al final del tratamiento con voriconazol en este ensayo fue de un 36%, lo que contrasta con otro ensayo previo en fase 3 que encontró una respuesta global en la semana 12 del 53% (2). Estas diferencias podrían explicarse por la variabilidad en las definiciones de neutropenia al

inicio del estudio, la inclusión de casos posibles en el cálculo del ensayo previo y el empleo de unos criterios más estrictos de respuesta en el ensayo SECURE.

En cuanto a la clasificación de los pacientes en enfermedad posible, probable o probada, un 53% de los pacientes en la población ITT fue incluida en la población mITT con el diagnóstico de enfermedad fúngica invasiva probada o probable. En este ensayo, la positividad del galactomanano en el lavado broncoalveolar no se consideró como criterio micológico para clasificar una enfermedad como probable, lo que hizo que muchos pacientes no pudieran ser incluidos en la población mITT y que la respuesta global al tratamiento en esta población superara el margen de no inferioridad, aunque los datos sugieren que con una población mayor se habría cumplido el objetivo.

La tolerabilidad y seguridad del isavuconazol fueron significativamente superiores con respecto al voriconazol. Esta diferencia es relevante, dado que la toxicidad del voriconazol a nivel neurológico, hepático y visual a menudo conlleva una discontinuación prematura del tratamiento. Como limitación, en este estudio no se monitorizaron las concentraciones terapéuticas de ningún antifúngico para mantener el enmascaramiento. Por otra parte, aunque es cierto que el voriconazol tiene un estrecho margen terapéutico y que la mayoría de los eventos adversos tienen lugar con concentraciones por encima del rango, todavía no hay una clara evidencia del efecto de la monitorización terapéutica en la reducción de estos eventos adversos.

Las principales limitaciones que los autores observan en este ensayo son: la generalización de los resultados, que no se pueden aplicar a los pacientes con criterios de exclusión (con SIDA, alteración de la función hepática o renal, los que han recibido profilaxis con otro antifúngico azólico) o pacientes con enfermedades de base poco frecuentes, dada su escasa representatividad; por otra parte, no se compara la eficacia de isavuconazol vs voriconazol administrados de forma oral a dosis más altas o monitorizando los niveles (aunque la farmacocinética lineal del isavuconazol no parece hacer necesaria su monitorización).

En conclusión, con este ensayo se demuestra la no inferioridad del isavuconazol comparado con voriconazol para el tratamiento de primera línea

de pacientes con sospecha de enfermedad fúngica invasiva, con un mejor perfil de tolerabilidad y seguridad que el voriconazol (1).

COMENTARIO

Como afirman Johan Maertens y colaboradores en el ensayo SECURE, el isavuconazol se desarrolla como una nueva alternativa terapéutica para el tratamiento de infecciones fúngicas invasoras (IFIs) en pacientes que, por su patología de base y el tratamiento inmunosupresor que reciben, presentan una elevada morbimortalidad. Hasta el desarrollo de este nuevo antifúngico triazólico, el voriconazol se había posicionado como tratamiento de primera línea para la aspergilosis invasora y otras infecciones fúngicas no causadas por mucorales. Sin embargo, las limitaciones que presenta el voriconazol en cuanto a toxicidad, necesidad de monitorización e interacciones farmacológicas dificultan su utilización en pacientes que ya de base presentan complicaciones a distintos niveles, incluyendo alteraciones hepato biliares, insuficiencia renal o una enfermedad de injerto contra huésped.

En el ensayo SECURE no solo se demuestra la no inferioridad del isavuconazol, sino que este nuevo antifúngico parece tener un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad, con menores tasas de discontinuación del tratamiento en comparación con voriconazol, lo que resulta interesante dada la elevada tasa de mortalidad de estos pacientes y sus frecuentes comorbilidades. De hecho, la ausencia del excipiente β -ciclodextrina en su formulación intravenosa lo convierte en una alternativa más segura en pacientes con insuficiencia renal.

El isavuconazol presenta algunas otras ventajas que lo convierten en alternativa terapéutica atractiva. Por una parte, no prolonga el intervalo QTc, e incluso lo acorta, lo cual resulta interesante dado que muchos pacientes con riesgo de desarrollar IFIs reciben medicación que prolonga el QTc. Por otra parte, su farmacocinética lineal y más predecible hace que no sea necesario monitorizar sus niveles. No obstante, hay que tener en cuenta que la evidencia sobre la necesidad de monitorización es limitada en determinados grupos de pacientes, como aquellos que presentan alteraciones gastrointestinales, los que están en tratamiento renal sustitutivo, con circulación extracorpórea (ECMO), los pacientes obesos y la población pediátrica. Por tanto, se requieren más estudios para valorar

la indicación de la monitorización terapéutica en estos grupos de pacientes (3).

Entre las limitaciones del ensayo, no se incluyó a los pacientes que habían recibido profilaxis con otro antifúngico azólico. Sin embargo, en la práctica clínica, no es infrecuente que estos pacientes reciban durante un tiempo dosis profilácticas de posaconazol u otros azoles, principalmente durante el periodo de neutropenia asociado a la quimioterapia o durante el tratamiento inmunosupresor intensivo asociado al trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Por otra parte, en la mayoría de los pacientes con documentación microbiológica el microorganismo aislado fue del género *Aspergillus*, con una escasa representatividad de otras especies menos frecuentes de hongos frente a las cuales la evidencia científica disponible es muy limitada. En el ensayo VITAL (4), abierto y de un único brazo, fueron incluidos adultos con IFIs causadas por hongos infrecuentes, entre los cuales había 37 casos de mucormicosis, utilizando un control histórico de pacientes que habían recibido tratamiento con anfotericina B. Con las limitaciones de este tipo de estudio, se demostró la no inferioridad del isavuconazol con respecto a la anfotericina B, si bien su posicionamiento en las guías para el tratamiento de la mucormicosis queda relegado a un segundo plano (5).

Por tanto, el ensayo SECURE permite añadir un nuevo antifúngico al arsenal terapéutico de unos pacientes que presentan patologías graves y que a menudo requieren ingresos prolongados en los que sufren numerosas complicaciones y entre ellas infecciones nosocomiales con una elevada morbimortalidad. El isavuconazol se presenta como un antifúngico que aporta interesantes ventajas farmacocinéticas comparado con el voriconazol, así como una menor toxicidad, que a su vez disminuye la tasa de discontinuación del tratamiento. No obstante, se requieren más estudios de farmacovigilancia, puesto que las reacciones adversas poco frecuentes pueden no manifestarse en un ensayo clínico. Asimismo, debe estudiarse en grupos de población en los que pueden existir variaciones farmacocinéticas que afecten a su eficacia y puedan hacer necesaria su monitorización terapéutica.

REFERENCIAS

1. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi. non-inferiority trial. *Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):760-9.
2. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408-15.
3. Lewis JS, Wiederhold NP, Hakki M, Thompson GR. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Isavuconazole. *New Perspectives on Antimicrobial Agents: Isavuconazole Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2022;66(9).
4. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators*. 2016;16:828-37.
5. Informe de Posicionamiento Terapéutico de isavuconazol (Cresemba®) en el tratamiento de la aspergilosis invasora y la mucormicosis. IPT, 55/2016 versión 1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-isavuconazol-Cresemba-aspergilosis-mucormicosis.pdf>

UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

Desprescripción de benzodiazepinas para los trastornos del sueño

A pesar de las recomendaciones, el uso de benzodiazepinas a largo plazo sigue siendo frecuente en personas con trastornos de sueño, sobre todo en ancianos y personas institucionalizadas, a pesar de que los beneficios clínicos de las benzodiazepinas sobre el sueño no son significativos (1).

La dependencia de los pacientes y su creencia de que no pueden dormir sin estos tratamientos limita la eficacia de la reducción gradual de la dosis y requiere apoyo psicológico. Las terapias cognitivas y conductuales y, en general, un enfoque psicológico, destinados a motivar a los consumidores de benzodiazepinas para que abandonen su consumo y tomen conciencia de sus capacidades, dan buenos resultados. Por este motivo, cada vez más ensayos clínicos están evaluando su efecto como enfoque complementario.

Se suelen requerir intervenciones multidisciplinares en lugares fácilmente accesibles para los pacientes, como la consulta del médico de atención primaria o la farmacia.

La terapia cognitivo conductual es cada vez más utilizada, aunque sigue existiendo debate en su uso.

Varios estudios han demostrado que un programa digital interactivo de terapia cognitivo conductual dirigido por un terapeuta, combinado con una reducción gradual de las dosis de sedantes/hipnóticos, puede mejorar el insomnio y ayudar a abandonar estos fármacos en diferentes grupos de pacientes.

Sin embargo, sigue habiendo discrepancias. Por ejemplo, el estudio de Coteur et al (2) realizado en Bélgica, evaluó el interés de combinar la terapia cognitivo conductual digital interactiva, iniciada por el médico de atención primaria, para aumentar las posibilidades

de abandonar las benzodiazepinas tras 12 meses de intervención en sujetos que llevaban mucho tiempo consumiendo estos fármacos (> 6 meses de consumo diario antes de la inclusión). Los resultados fueron decepcionantes, revelando bajas tasas de interrupción (19-20%), sin diferencias significativas entre el grupo de intervención con terapia cognitivo conductual y el grupo sin terapia cognitivo conductual (tratamiento estándar, médicos de familia formados en educación en higiene del sueño en ambos grupos). A la vista de estos resultados, y dado que la terapia cognitivo conductual utiliza un enfoque dinámico y polifacético, parece importante estandarizar las intervenciones y refinar las estrategias a utilizar en poblaciones dependientes de benzodiazepinas de larga evolución.

Apoyo motivacional para la abstinencia

Los pacientes suelen tener una percepción muy baja de los riesgos asociados al consumo de benzodiazepinas (3). Por lo tanto, las intervenciones personalizadas destinadas a orientar su percepción del riesgo al inicio de la reducción de la dosis de benzodiazepinas podrían ser eficaces (3, 4).

Para una pequeña proporción de sujetos motivados para abandonar el consumo (3-8 %), la mera conciencia de que su consumo de benzodiazepinas era problemático fue suficiente para que dejaran de consumirlas (2). Para otros, por el contrario, la conciencia no fue suficiente para empujarlos a la acción (3). Allary et al. señalaron que los factores psicosociales que precedían la interrupción del consumo de benzodiazepinas a menudo se pasaban por alto en los ensayos que evaluaban la prescripción de estos fármacos (5). Y demostraron que estimular las percepciones de los pacientes sobre su sen-

sación de autoeficacia y competencia podría ser un primer paso importante.

Estrategias de desprescripción multi-componente

Dado que los médicos de familia son los primeros que suelen prescribir las benzodiazepinas, deberían ser también los primeros en iniciar un proceso de desprescripción. Sin embargo, otros profesionales sanitarios fácilmente accesibles en atención primaria también tienen un papel que desempeñar, en particular los farmacéuticos dispensadores. Tienen tanto experiencia en esta área como la oportunidad de discutir el consumo de medicamentos con los pacientes. Varios ensayos han descrito procesos de desprescripción de benzodiazepinas dirigidos por farmacéuticos, dentro de un equipo multidisciplinar. Un ejemplo es el ensayo EMPOWER (6, 7, 8), que consistió en el envío de un folleto informativo a los usuarios a largo plazo (grupo de intervención). A los 6 meses, el 62% de ellos había hablado con su farmacéutico sobre la posibilidad de dejar de tomar benzodiazepinas, el 27% había dejado de tomarlas y el 11% había reducido su consumo. Estas cifras eran superiores a las del grupo de control (sin intervención).

Otro intento concluyente fue el estudio longitudinal australiano RedUse (Australian Reducing Use of Sedatives) (9). En él participaron más de 12.000 residentes de 150 residencias de ancianos y se obtuvieron excelentes resultados (un 40% de cese o reducción de las dosis de benzodiazepinas entre los residentes) mediante la combinación de diferentes estrategias: observación del historial de dispensación de benzodiazepinas, educación del personal de enfermería y fomento de la desprescripción por parte de los prescriptores.

REFERENCIAS

1. Sweetman A, Lovato N, Chai-Coetzer CL, Saini B. De-prescribing long-term use of benzodiazepines in primary care practice: where to next? [published online ahead of print, 2023 Feb 4]. *Sleep*. 2023;zsad015. doi:10.1093/sleep/zsad015
2. Coteur K, Henrard G, Schoenmakers B, et al. Blended care to discontinue BZRA use in patients with chronic insomnia disorder: a pragmatic cluster randomized controlled trial in primary care. *Sleep*. 2022;zsac278. doi: 10.1093/sleep/zsac278
3. Sake FT, Wong K, Bartlett DJ, Saini B. Benzodiazepine use risk: Understanding patient specific risk perceptions and medication beliefs. *Res Social Adm Pharm*. 2019;15(11):1317-1325. doi: 10.1016/j.sapharm.2018.12.007
4. Turner JP, Richard C, Lussier MT, et al. Deprescribing conversations: a closer look at prescriber-patient communication. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(12):687-698. Published 2018 Oct 20. doi: 10.1177/2042098618804490
5. Allary A, Proulx-Tremblay V, Bélanger C, et al. Psychological predictors of benzodiazepine discontinuation among older adults: Results from the PASSE 60. *Addict Behav*. 2020;102:106195. doi: 10.1016/j.addbeh.2019.106195

6. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci*. 2011;6:42. Published 2011 Apr 23. doi:10.1186/1748-5908-6-42
7. Tannenbaum C, Martin P. Sedative-Hypnotic medication De-Prescribing brochure. Montréal: CRIUGM; 2014. <http://www.criugm.qc.ca/fichier/pdf/BENZOeng.pdf>
8. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(6):890-898. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.949
9. Westbury JL, Gee P, Ling T, et al. RedUSe: reducing antipsychotic and benzodiazepine prescribing in residential aged care facilities. *Med J Aust*. 2018;208(9):398-403. doi: 10.5694/mja17.00857

NOTA: Tomado de: Lara A. Benzodiazepinas de larga duración para los trastornos del sueño: ¿cómo iniciar la desprescripción? *Univadis Noticias* 21 mar. 2023.



"La prescripción de estatinas de acuerdo con el fenotipo farmacogenético de SLCO1B1, ABCG2 y CYP2C9 puede prevenir reacciones adversas musculoesqueléticas."

FARMACOVIGILANCIA

Brivudina (Nervinex y Brivudina Aristo): recordatorio de interacción potencialmente mortal con antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas (capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, floxuridina) y con flucitosina

*Nota de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 20 de febrero de 2023
Referencia: MUH (FV), 03/2023*

- La interacción entre brivudina y fluoropirimidinas (tales como capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, floxuridina, flucitosina) es potencialmente mortal y nunca deben administrarse simultáneamente
- Debe respetarse un periodo de espera como mínimo de 4 semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el inicio de la administración de fluoropirimidinas
- A pesar de las medidas informativas y de minimización de riesgos llevadas a cabo, se siguen notificando casos graves, incluyendo casos con desenlace mortal, derivados del uso concomitante de brivudina y fluoropirimidinas
- Es indispensable que antes de prescribir brivudina, el profesional médico se asegure de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica que contenga 5-fluoropirimidinas o flucitosina
- Al dispensar brivudina se debe informar al paciente y recordarle que lea detenidamente la advertencia y la tarjeta de información incluida en el envase, además del prospecto

La brivudina es un análogo de nucleósidos inhibidor de la replicación del virus varicela-zoster, indicado en el tratamiento precoz del herpes zoster agudo en adultos inmunocompetentes. Actualmente en España están autorizados dos medicamentos que contienen este principio activo: Nervinex y Brivudina Aristo.

Brivudina, a través de su principal metabolito bromovinil uracilo, ejerce una inhibición irreversible de la dihidropirimidina deshidrogenasa, una enzima que regula el metabolismo tanto de los nucleósidos naturales (por ejemplo, timidina) como de medicamentos tipo pirimidina (fluoropirimidinas) tales como capecitabina o 5-fluorouracilo (5-FU).

Como consecuencia de la inhibición enzimática, se produce una sobreexposición y un aumento de la toxicidad de las fluoropirimidinas potencialmente mortal. La tabla adjunta muestra los medicamentos que contienen 5-FU y derivados actualmente disponibles en España.

Tabla de medicamentos que contienen 5-fluorouracilo y derivados actualmente disponibles en España

Principio activo	Vía de administración	Nombre comercial
5-fluorouracilo	Tópica	Actikerall, Tolak Verrucutan
	IV	Fluorouracilo Accord
Tegafur	Oral	Utefos
Capecitabina	Oral	Xeloda, medicamentos genéricos con capecitabina
Flucitosina		Ancotil*
Floxuridina		Floxuridine*

*No comercializado en España, disponible como medicamento en situaciones especiales

Por tanto, la administración concomitante de brivudina y fluoropirimidinas está contraindicada y estas no pueden administrarse durante el tratamiento con brivudina, ni en las 4 semanas posteriores a la finalización del mismo.

A pesar de la estrategia informativa realizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) acerca de esta contraindicación de consecuencias potencialmente mortales para el paciente (ver notas informativas MUH (FV), 7/2012 y MUH (FV), 09/2017), el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) sigue recibiendo notificaciones de casos debidos a la administración conjunta de brivudina y antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas. En concreto, desde la emisión de la última nota informativa, se han notificado 6 nuevos casos de esta interacción, todos graves y 4 de ellos con desenlace mortal.

Existen a disposición de los profesionales sanitarios un documento informativo que incluye una lista de comprobación para el médico prescriptor con el fin de ayudarlo a asegurar la idoneidad del paciente para recibir el tratamiento con brivudina y una tarjeta de información para el paciente incluida en el envase del medicamento.

La interacción entre brivudina y 5-fluoropirimidinas aparece ampliamente descrita en la ficha técnica y el

prospecto de los medicamentos que contienen dicho principio activo, además de incluirse una advertencia en el envase del medicamento. Para una mayor información puede acceder a la ficha técnica, el prospecto y los materiales informativos disponibles en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

Teniendo en cuenta los datos expuestos anteriormente, la AEMPS considera necesario recordar:

Información para profesionales sanitarios

- ▶ Antes de prescribir brivudina es indispensable asegurarse de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica ni ninguna preparación tópica que contenga 5-fluoropirimidinas.
- ▶ No debe administrarse brivudina (Nervinex y Brivudina Aristo) a pacientes que recientemente han recibido o estén recibiendo quimioterapia antineoplásica con medicamentos que contienen 5-fluorouracilo (5-FU), incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (por ejemplo, capecitabina, tegafur), combinación de fármacos que contengan estos principios activos u otras fluoropirimidinas o tratamiento antifúngico con flucitosina.

- ▶ No comenzar tratamiento con los medicamentos mencionados en el punto anterior en pacientes que hayan finalizado el tratamiento con brivudina en el último mes (es necesario esperar al menos 4 semanas desde la finalización del tratamiento con brivudina).
- ▶ En caso de administración accidental de brivudina a pacientes que recientemente han recibido o están recibiendo fluoropirimidinas, es preciso suspender la administración de ambos fármacos y tomar las medidas adecuadas para reducir la toxicidad de las fluoropirimidinas. Se recomienda hospitalización inmediata y medidas para prevenir infecciones sistémicas y la deshidratación. Los síntomas de toxicidad por fármacos fluoropirimidínicos se manifiestan con náuseas, vómitos, diarrea y, en casos graves, estomatitis, mucositis, necrólisis epidérmica tóxica, neutropenia y depresión de la médula ósea.
- ▶ En el momento de la dispensación de brivudina, es necesario informar y recordar al paciente que lea las advertencias del envase, la tarjeta de información incluida en el mismo y el prospecto del medicamento.

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.



"Se debe vigilar los niveles de prolactina en los pacientes diagnosticados de trastorno mental grave que sean tratados con antipsicóticos".

Recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna

*Nota de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 15 de enero de 2024
Referencia: MUH (FV), 1/2024*

- **Los resultados de un estudio observacional retrospectivo realizado en varios registros de los países escandinavos sugieren un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres habían recibido valproato en los tres meses previos a la concepción, comparado con niños y niñas cuyos padres habían recibido lamotrigina o levetiracetam en monoterapia**
- **Se establecen nuevas recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para prevenir este riesgo potencial en sus hijos**

El pasado mes de agosto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota informativa comunicando los resultados preliminares de un estudio observacional retrospectivo realizado en varios registros de los países escandinavos (Dinamarca, Noruega y Suecia) EUPAS34201. Los datos sugerían un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres fueron tratados con valproato en comparación con otros antiepilépticos (lamotrigina o levetiracetam en monoterapia), en los tres meses previos a la concepción. No obstante, el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) identificó ciertas limitaciones en el estudio y solicitó a las compañías farmacéuticas información adicional para evaluar la solidez de los datos y un análisis de los datos corregidos.

La evaluación de estos datos sugiere una posible asociación entre la exposición paterna al valproato en los tres meses previos al momento de la concepción y la aparición de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos.

Los resultados finales mostraron que la proporción de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres tomaron valproato en los 3 meses previos a la concepción era en torno a un 5% en el grupo de valproato respecto a un 3% en el grupo compuesto por lamotrigina o levetiracetam en monoterapia. En el metaanálisis de los datos procedentes de los 3 países se obtuvo un HR (hazard ratio) ajustado de 1,50 (IC:95%; 1,09-2,07).

Sin embargo, el PRAC ha identificado limitaciones en los datos del estudio. Entre ellas, una posible confusión por indicación, diferencias en la duración del seguimiento de los pacientes

entre los grupos comparados y adicionalmente el estudio no evaluó el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres dejaron de usar valproato más de 3 meses antes de la concepción.

El riesgo potencial en niños y niñas nacidas de varones tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción es menor que el riesgo previamente confirmado en niños y niñas nacidas de mujeres tratadas con valproato durante el embarazo. Se estima que entre 30% y 40% de niños cuyas madres tomaron valproato en monoterapia durante el embarazo pueden presentar retrasos en el desarrollo temprano.

El PRAC, para minimizar o evitar este potencial riesgo, ha introducido nuevas recomendaciones para el uso de valproato en varones que deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte las agencias de medicamentos de la UE y, en último término, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Esta información será incluida próximamente en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con valproato y se elaborarán y distribuirán materiales informativos sobre prevención de riesgos que ayuden a los profesionales sanitarios y a los pacientes varones a conocer y manejar este riesgo. Esta información podrá consultarse en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

Recomendaciones para profesionales sanitarios

- Se recomienda que el tratamiento con valproato en varones lo inicie y supervise un especialista en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar.

- Es importante que los profesionales sanitarios:

- Informen a los varones que actualmente reciben tratamiento con valproato del riesgo potencial de trastornos del desarrollo neurológico en sus hijos concebidos durante el tratamiento o hasta tres meses después de interrumpirlo, y consideren si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado.
- Valoren con los pacientes varones la necesidad de implementar medidas anticonceptivas, incluso para su pareja, mientras usan valproato y durante al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- Informen a los pacientes varones sobre la necesidad de revisiones periódicas por parte de su médico para evaluar si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado y discutir alternativas de tratamiento. Esto es importante si el paciente planea concebir y, en este caso, antes de suspender la anticoncepción.
- Aconsejen a los pacientes varones que no donen espermatozoides durante el tratamiento con valproato ni durante al menos 3 meses después de la interrupción del mismo.
- Proporcionen a los varones en tratamiento con valproato la guía y les adviertan sobre la tarjeta para el paciente que estará junto al envase de su medicamento.

Información para pacientes

Si es usted un hombre o adolescente varón y está en tratamiento con valproato es importante que conozca la siguiente información:

- Un estudio reciente sugiere un posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo (problemas con el desarrollo neurológico temprano) en niños nacidos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción.
- Su médico le informará de este riesgo potencial para los niños nacidos de padres que toman valproato.
- Su médico podrá revisar periódicamente su tratamiento con valproato para considerar si sigue siendo el tratamiento más adecuado para usted y sopesar otras alternativas terapéuticas.
- Su médico valorará con usted la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces para usted y para su pareja durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a su finalización.
- No done semen mientras esté tomando valproato y durante 3 meses después de suspenderlo.
- Comunique a su médico si está en tratamiento con valproato y está planificando tener un hijo.
- Si su pareja se queda embarazada y usted estuvo usando valproato en los 3 meses previos a la concepción, contacte con su médico.
- No interrumpa su tratamiento sin consultar a su médico. Si interrumpe el tratamiento, sus síntomas pueden empeorar.
- Su médico le dará una guía para el paciente para que la lea. También recibirá una tarjeta para el paciente junto con el envase de su medicamento que le recordará los riesgos potenciales del uso de valproato.

ERRORES DE MEDICACION

Medicamentos con dosis de inicio y mantenimiento

Características del error

A través del Portal de Uso Seguro del Medicamento (PUSM) hemos tenido conocimiento, de varios errores de medicación procedentes de diferentes Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria, con medicamentos que precisan dosis de inicio y mantenimiento. El error se produjo al mantener la misma pauta de dosis de inicio durante la fase de mantenimiento con el consiguiente riesgo de sobredosificación. Las notificaciones fueron las siguientes:

- **Se pauta, por error, Plavix 300 mg (clopidogrel) como dosis de carga de manera crónica en lugar de una dosis de carga única y después 75 mg. El paciente lo recibió durante varios días. Se detectó unos días después durante la validación farmacéutica y se añadió nota para suspender. Se llamo al prescriptor para que arreglase la pauta en el momento.**
- **Se produce un error de prescripción de Cimzia 200 mg solución inyectable en pluma precargada, la frecuencia de administración de certolizumab en psoriasis en placas es de 2 plumas durante la fase de inducción (semanas**

0, 2, 4) y a partir de la semana 6, la dosis es de 1 pluma cada 2 semanas.

- **El médico prescribe teicoplanina con una dosis de inducción de 400 mg cada 12 horas durante tres días. A partir del cuarto día la pauta es cada 24 horas, pero no se cambia en la historia clínica pudiendo llegar a que el personal sanitario se lo siga dosificando con la pauta de inducción. El servicio de farmacia se da cuenta del error en el proceso de validación y lo notifica al responsable, de manera que se modifica la pauta.**
- **Paciente ingresado en la Unidad de Reanimación con diagnóstico de shock séptico abdominal secundario a perforación intestinal, con buena evolución. El paciente tiene una fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida que no se controla con amiodarona por lo que se inicia tratamiento con digoxina, pautando 0.75 mg durante dos días como dosis de carga, dos días después el paciente presenta parada cardiorrespiratoria súbita y, revisando la historia para conocer una probable causa desencadenante, se objetiva una**

analítica en la que se indican que los niveles de digoxina están en dosis tóxica.

Recomendaciones:

- ▶ Precaución a la hora de prescribir medicamentos que precisan al comienzo una "pauta de inicio" y posteriormente se debe monitorizar y/o modificar para continuar con una "pauta de mantenimiento". Es importante modificar la pauta de inicio para evitar errores de sobredosificación que pueden llegar a ser graves.
- ▶ Fomentar la prescripción automática de pautas de mantenimiento, tras la finalización de la pauta de inicio, para evitar este tipo de errores.
- ▶ En el caso de la digoxina, recordar que es un fármaco de estrecho margen terapéutico y la monitorización de los niveles plasmáticos es importante para evitar intoxicaciones. Existen recomendaciones a profesionales previas publicadas que se pueden consultar en el siguiente enlace: <https://saludandv.salud.madrid.org/farmacia/Boletines%20Uso%20seguro%20de%20medicamentos/15.-%20DIGOXINA.pdf>



"La duración del tratamiento con benzodiazepinas debe ser lo más corta posible".

CASO CLÍNICO

Toxicidad por 5-fluorouracilo en portador de mutación de DPYDPaula SORIA CHACARTEGUI¹ y Elena María PÉREZ LÓPEZ²¹Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid²Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla**Introducción**

Las fluoropirimidinas, como el 5-fluorouracilo (5-FU) y la capecitabina, constituyen una familia de fármacos ampliamente utilizados como agentes quimioterápicos en el tratamiento de tumores de mama, colorrectal y del tracto aéreo-digestivo (1, 2). Su principal inconveniente es que presentan una ventana terapéutica estrecha: se estima que entre un 10 y un 40% de los pacientes tratados con estos fármacos sufren toxicidad grave (3).

DPYD es el gen que codifica para la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), que es la enzima en cargada del metabolismo de estos fármacos para su eliminación. La menor actividad de esta enzima debido a distintas variantes génicas en el gen DPYD se ha asociado a mayor riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas, por lo que es un biomarcador imprescindible para guiar su tratamiento (4).

Caso clínico

A una mujer de origen europeo de 56 años con adenocarcinoma de colon estadio III, se le realizó una colectomía parcial y se le prescribió 6 meses de quimioterapia adyuvante con infusiones cada tres semanas de 500 mg/m² de 5-FU. A los tres días de la primera infusión, acudió a urgencias por fiebre

de 39°C, malestar general y decaimiento, que comenzó el segundo día tras la infusión y que no cedió con paracetamol.

Se le realizó anamnesis por aparatos sin objetivar foco claro de infección. En urgencias, todas las constantes se encontraron en rango excepto la temperatura axilar, con 39°C. En la analítica, se detectó anemia leve y neutropenia de 200/mm³, por lo que se decidió ingreso.

Durante su estancia en el hospital se realizaron cultivos que resultaron negativos y se pautó antibiótico profiláctico y tratamiento sintomático, con recuperación completa en una semana. Durante su ingreso, se solicitó informe farmacogenético. Resultó tener un genotipo *1/*HapB3 para DPYD, lo que se corresponde con un fenotipo metabolizador intermedio para DPD.

Una vez dada el alta, en la consulta con su especialista se le pautó una reducción de la dosis de las infusiones de 5-FU a 250 mg/m². Finalizó el tratamiento sin sufrir más toxicidades y recibió el alta oncológica.

Discusión y conclusión

Esta paciente tiene hallazgos clínicos compatibles con una reacción de toxicidad provocada por 5-fluorouracilo. Las toxicidades más frecuentes

producidas por 5-fluorouracilo y otros fármacos de la familia de las fluoropirimidinas son: toxicidad cutánea, con el síndrome de mano-pie; toxicidad digestiva, con emesis, diarrea, enterocolitis y mucositis; toxicidad cardíaca y toxicidad hematológica, con neutropenia (1, 3). Se ha demostrado una relación entre la toxicidad a fluoropirimidinas y el fenotipo metabolizador de la enzima DPD, que puede ser inferido mediante el genotipado de sus variantes génicas. Este caso demuestra cómo la medicina personalizada de precisión permite utilizar de forma segura fármacos muy efectivos en pacientes que probablemente presentarían toxicidad y tendrían que abandonar la terapia.

La Unidad de Farmacogenética del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa ofrece el genotipado de muchas variantes que se relacionan con la respuesta a diferentes fármacos, entre ellos 9 variantes del gen DPYD. La recomendación de genotipar DPYD antes del tratamiento con fluoropirimidinas está recogida en ficha técnica de estos medicamentos (2, 5). En mayo de 2020, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota de seguridad recordando la importancia de su aplicación en práctica clínica (6).

REFERENCIAS

1. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*. 2018; 19(11):1459-67.

2. AEMPS. Ficha técnica Capecitabina aurovitas 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG. [Internet]. 2013. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76947/76947_ft.pdf

3. Dean L, Kane M. Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype. En: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editores. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [citado 2 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>

NBK395610/

4. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):210-6.

5. AEMPS. Ficha técnica Fluorouracilo accord 50 mg/ml solución inyectable o para perfusión EFG [Internet]. 2010. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/71868/FT_71868.html

6. AEMPS. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob>.

PROBLEMAS DE SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS

INTRANET FARMACIA - Desabastecimientos

La Sub. Gral. de Farmacia y Productos Sanitarios ha enviado una comunicación referente al nuevo espacio creado en la intranet, en el que se podrá consultar los medicamentos que tienen problemas de suministro:

“Se informa de que se ha puesto a disposición de todos los profesionales sanitarios del SERMAS, un espacio (<https://saludanv.salud.madrid.org/farmacia/Paginas/Desabastecimientos.aspx>) donde se pueden consultar los medicamentos con problemas de suministro, los cuales se han clasificado con un código de colores según relevancia del problema, en base al listado que publica semanalmente la AEMPS (:: CIMA :: Medicamentos con problemas de suministro (aemps.es): <https://cima.aemps.es/cima/publico/listadesabastecimiento.html?activos=1>

Además, se incluye un resumen que indica el número de productos desabastecidos (total y nuevos) en la fecha indicada según el código de colores

aplicado a cada situación, los desabastecimientos resueltos en el periodo de estudio, así como los pacientes con prescripciones activas de CN desabastecidos en una fecha reciente.

El espacio creado permite exportar a Excel el listado completo de los medicamentos desabastecidos con la posibilidad de filtrar por cada una de las columnas en función de lo que se quiera consultar.

También disponéis de un vínculo a las notas informativas y al portal de desabastecimientos de la AEMPS.

Podéis acceder a este espacio desde la Intranet corporativa Salud@ (sin acceso desde fuera de la organización), en el siguiente enlace: Farmacia y productos sanitarios (madrid.org) (<https://saludanv.salud.madrid.org/farmacia/Paginas/Desabastecimientos.aspx>) o desde Desabastecimientos (sharepoint.com) (<https://aiccm.sharepoint.com/sites/FARMACIA/SitePages/Desabas->

[tecimientos.aspx](#)) para acceder desde fuera de la organización.

Nota: Pueden acceder todas las personas de la Consejería que tengan correo @salud.madrid.org o @madrid.org. Los profesionales sanitarios de centros sanitarios concertados que NO tengan asignado un correo corporativo personal de los dominios @salud.madrid.org o @madrid.org, pueden solicitar el acceso a través del siguiente formulario: Solicitud de acceso al espacio de Sharepoint Online de Farmacia”:

https://forms.office.com/pages/responsepage.aspx?id=4BIUKA4vK06HkB4dROoKgJF1MapWZTRFsWvVko_M7CxUMFhLUTIINUzMTg2Mk02S-1JMTVhCWFhWVS4u

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. Susana Almenara de Riquer, 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; 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