



## :: ÍNDICE ::

## *Errores y riesgos persistentes asociados con la medicación*

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



### EDITORIAL

- Un regalo de 20 años

### ARTÍCULO

- Errores y riesgos persistentes asociados con la medicación

### COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

- Sistemas de ayuda a la prescripción en el MUP

### INFECCIONES

- El PRAN lanza un sistema de evaluación de la calidad para los Programas de Optimización del Uso de Antibióticos: CertificaPROA

### FARMACOVIGILANCIA

- La EMA inicia una evaluación sobre el uso de metimazol y el riesgo de agranulocitosis
- Medicamentos con ésteres etílicos de ácidos omega-3: aumento del riesgo de fibrilación auricular dosis-dependiente en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o factores de riesgo cardiovascular
- Riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T
- Simponi® (golimumab): cambios importantes en las instrucciones para la inyección con la pluma precargada "SmartJect"
- Cefotaxima y reacciones adversas cutáneas graves
- Ocaliva (ácido obeticolico): el CHMP recomienda la revocación de la autorización de comercialización

### ERRORES DE MEDICACIÓN

- Minoxidil
- Insulina
- Prolia® y Bonviva®

### CASO CLÍNICO

- Reacciones adversas a venlafaxina en metabolizador lento para CYP2D6



## EDITORIAL

### Un regalo de 20 años

En diciembre de 2004 publiqué en esta revista un testimonio personal a propósito de una grave enfermedad hematológica que sufrí. Lo titulé "Desde el otro lado", una visión de la enfermedad cuando la sufre el propio médico. He sobrevivido 20 años y me ha parecido interesante reproducir aquel editorial.

<<Editorial- Desde el otro lado (diciembre de 2004)

*Cuando se cumplen diez años de la creación de nuestro Servicio de Farmacología Clínica se me ocurre cerrar este último número de PdF-2004 con un testimonio personal. Ruego que se me disculpe esta veleidad sentimental.*

*La tarde del viernes 9 de enero pasado el doctor José María Fernández Rañada me confirmaba que sufría una leucemia linfoblástica aguda. La noticia vino como «el rayo que no cesa» de Miguel Hernández, y mi alma pasaba bruscamente desde el lado de la salud al de la enfermedad. Me sentí conmovido y desvalido. La mañana de aquel viernes, la doctora Ángela Figueroa me había citado para practicar una punción esternal y hacerme los correspondientes análisis de médula ósea y de sangre periférica. Desde entonces quedé en manos de la doctora Figueroa (sala), del doctor Juan Luis Steegmann (consulta) y del doctor Adrián Alegre (trasplante de células progenitoras). Pues bien, ya ha pasado casi un año desde el diagnóstico de mi enfermedad, he culminado felizmente tratamientos feroces pero eficaces, y un proceso de autotransplante de mis propias células progenitoras CD34+. Ya fabrico de nuevo mis propios leucocitos, hematíes y plaquetas aunque mi sistema inmunitario, bastante desconcertado, tendrá que comenzar de nuevo a salir de una nueva infancia. Ahora me surgen dos preguntas: ¿Qué he aprendido con esta experiencia y qué puedo enseñar a mis alumnos de medicina y a los jóvenes colaboradores que trabajan conmigo?*

*Para un paciente no médico las incertidumbres que le produce su enfermedad pueden ser mayores pero más llevaderas; no sabe que el metotrexato le puede llevar a una molesta dermatitis exfoliativa escrotal, ni que la ciclofosfamida le producirá una mucositis bucal y gastroenteral que le conducirán, irremediablemente, a la nutrición parenteral. Para el paciente médico, estar en el otro lado es muy distinto. Conoce la relación beneficio-riesgo de la quimioterapia y la radioterapia, los riesgos de su enfermedad y de los numerosos procedimientos terapéuticos que han de seguirse, desde que se diagnostica, se remansa, se cura o acaba en la muerte. Por eso los médicos somos generalmente malos pacientes.*

*Cuando estamos sanos y pletóricos de ciencia los médicos deberíamos simpatizar más con el paciente y comprender mejor su sufrimiento físico y la angustia que le ocasiona. No es que yo abogue porque el médico pase por algunos de los procedimientos diagnósticos que prescribe a su paciente; pero si se sometiera a una simple endoscopia, quizás la prescribiría más cuidadosamente. La doctora Figueroa me contaba que uno de los médicos de su Servicio se sometió una vez a una punción esternal para ver qué sentían sus pacientes. A mí me han practicado varias, tanto en esternón como en cresta iliaca. Dependiendo del estado de mi médula ósea, grumosa, fragmentada, saludable, la sensación que se siente durante la extracción varía mucho (la punción en sí es indolora porque se practica con anestesia local). Cuando la médula está bien, la sensación es como si te extirparan un "trozo del alma". De hecho, conociendo esta sensación tan desagradable (que no es simplemente dolor) Elvira, la enfermera de extracción de médula que ayuda al médico, te pide que le aprietes la mano, lo que sirve de consuelo.*

*He sido siempre un modesto practicante religioso y un descuidado creyente en Dios. El trabajo lo ha sido todo para mí, aunque las sonrisas de mis hijos y de mi mujer me han allanado el camino. Quizás no he sabido responderles adecuadamente con mi tiempo y dedicación en los inevitables momentos difíciles por los que pasa toda familia; les pido perdón por ello. Ellos sí que han estado muy cerca de mí durante el largo proceso de mi enfermedad. Cuando supe la gravedad de mi enfermedad, busqué asideros espirituales más sólidos. Mi amigo y admirado sacerdote de toda la vida, D. Antonio Garrigós (Murcia) me recomendó la lectura de las obras de San Agustín, Santa Teresa, Juan Pablo II y el Evangelio de San Juan. El Abad de Silos, padre Clemente, que me honró con su visita durante mi primera hospitalización en enero pasado, me recordó unos versos de San Juan de la Cruz de su bellissimo poe-*

#### 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

Irene Perea Antón

##### CONTROL DE CALIDAD

Jaime Pérez Calvo

Jorge Toyos Argüelles

##### GESTOR DE DATOS

David Blanco Collado

##### 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

Lucía Cañamero García

##### TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

Ángel Llancho Sánchez

Carmen Rabadán Ungo

##### SECRETARÍA 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

IMPRESIÓN: 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=HospitalLaPrincesa%2FPage%2FHPR1\\_contenidoFinal](http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354549094969&language=es&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPage%2FHPR1_contenidoFinal)

ma "Noche oscura del alma": «En una noche oscura, con ansias en amores inflamada, ¡oh dichosa ventura! salí sin ser notada, estando ya mi casa sosegada» y que termina con esta otra estrofa sublime: «Quedéme y olvidéme, el rostro recliné sobre el Amado, cesó todo y dejéme dejando mi cuidado entre las azucenas olvidado»

El padre Gonzalo, que dirige en Roma un monasterio trapense (antes había dirigido el de Dueñas, en Palencia), siempre me habla de la eficacia de la oración, que es el única arma que tiene para ayudarme, me insiste cada vez que hablamos, y monseñor Garrigós, al que aludía antes, me regaló un pequeño y delicioso libro, "La oración", de Alexis Carrel, premio Nobel de Medicina y autor de aquel famoso libro que casi todos los estudiantes de los 60 leímos, "La incógnita del hombre". Me impactó de tal manera que ya para mí, la oración, hágase donde se haga, en una encrucijada de caminos, en casa o en la Iglesia, constituye un motivo de calma espiritual y de esperanza, que me ha ayudado a vivir en el otro lado. La lectura de las obras de Santa Teresa también me infundió calma espiritual y reforzó mi capacidad para afrontar la enfermedad: «Nada te turbe, nada te espante, todo se pasa, Dios no se muda, la paciencia todo lo alcanza».

También he descubierto en el otro lado el valor de la amistad, que he cultivado siempre pero no con los matices que ha adquirido durante estos meses. Tengo amigos de siempre que no se habían atrevido a decirme que me querían, y ahora me lo han dicho en voz alta; otros que me han escrito una poesía o hecho una escultura; otros que me indicaban mirar siempre para arriba; y aún otros que me sugerían el valor de la esperanza. Uno siente estos matices en el corazón, y les da mucho más valor porque proceden de personas que están contigo en la adversidad. También me han demostrado su generosidad mis compañeros de trabajo en la Facultad y aquí en el hospital, supliendo mis funciones y apoyándome en todo momento. A todos muchas gracias.

¿Y qué puedo yo enseñar a través de esta experiencia? Siempre he considerado que los médicos a los que he contribuido a formar no debían ser solo científicos con saberes que benefician, sin duda, a sus pacientes. El doctor José de Letamendi decía que «El médico que solo sabe medicina, ni de medicina sabe». Y D. Pedro Laín Entralgo siempre defendió la necesidad de que el médico fuera también un humanista. Desde hace años, comienzo el curso de Farmacología para los alumnos de Medicina de Tercero escribiendo en la pizarra la primera estrofa de un poema. Luego, dejo los últimos cinco minutos de la clase para que algún alumno voluntario lea ante sus compañeros el poema completo. Los primeros días se sorprenden, pero luego van entrando al trapo y a finales de curso leen las poesías con toda naturalidad. Sugiero a los alumnos que hagan suya esa frase que se lee en el Metro de Madrid: "Ni un día sin poesía". Considero esta iniciativa como un minúsculo grano de arena que pretende recordar a mis alumnos que deben ser médicos humanistas, que van a tratar con frágiles seres humanos.

Ni la especialización, ni la burocratización, ni las reivindicaciones laborales deben convertir al médico en un técnico de la Medicina. No hay enfermedades; hay enfermos, personas que sufren y que ven en nosotros, sus médicos, su tabla de salvación. Pero esto a veces no se entiende desde la cabecera del paciente, desde esa fría mesa del consultorio que separa a paciente y médico durante unos misérrimos e insuficientes minutos de consulta, en el pupitre de la clase o en la bancada del laboratorio. Se comprende muy bien cuando es el propio médico el que está al otro lado. La medicina es una de las más nobles tareas con las que una persona puede comprometer su vida. Su burocratización excesiva ha generado problemas de masificación y múltiples tensiones que deterioran la relación médico-paciente. Sin embargo, existen ejemplos de buena medicina desde las ópticas científica y humana; uno de ellos es el Servicio de Hematología de la casa, del que todos debemos sentirnos orgullosos. En la consulta se llama

a los pacientes por su nombre precedido de don o doña, se les trata con respeto y consideración, y la relación médico-paciente está muy personalizada. El personal médico (Dres. Fernández Rañada, Figuera, Steegman, De la Cámara, Alegre, Osorio, Córdoba, Díaz, Vázquez, Nistral, García Noblejas...), el de enfermería (María Jesús Olave, Paz Piñeiro, Sagrario Escribano, Remedios, Emma Molina, Patricia López, Soraya de Miguel, María Ángeles Alonso, Fernanda Alonso, Lucía, Maximina Pérez, Julia, Begoña, Elvira, Aurora...), el auxiliar (Carmen García, Jacoba López-Brea, Luz Divina, Natividad, Isi, Concepción, Maricarmen López, Estefanía García, Mayte Martínez, Maribel Anés...) y de limpieza (María José, Emilia, Marisa) son exquisitos en el trato con los enfermos.

A ello hay que añadir la gran competencia profesional de ese personal, a pesar de la presión asistencial. A todos ellos, mi reconocimiento y admiración. ¡FELIZ NAVIDAD Y UN BUEN 2005! Antonio G. GARCÍA>>

\*\*\*\*

El doctor José María Fernández Rañada, sentado en mi cama de la habitación de aislamiento 603, en enero de 2004, me decía que había curado a pacientes que sufrían mi enfermedad. Y la profesora Ángela Figuera me anunciaba con una amplia sonrisa, la mejoría de mis leucocitos y plaquetas tras el trasplante de células CD34+ que me practicó el doctor Adrián Alegre en mayo de 2004, hace ahora justo 20 años. Y el doctor Juan Luis Steegmann siguió durante años el proceso de mi recuperación. ¿Cuánto valen 20 años de vida extra que me han regalado los excelentes hematólogos de La Princesa? Seguramente tienen un precio que solo puedo pagar con mi tributo de admiración y estima a nuestros médicos y personal sanitario de nuestro Hospital.

Antonio G. GARCÍA  
Médico y farmacólogo clínico



"En los metabolizadores lentos para UGT1A1 se debe reducir la dosis de irinotecan un 30%".

## ARTÍCULO

### *Errores y riesgos persistentes asociados con la medicación*

*Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos*

*www.ismp-espana.org*

*NÚMERO 53 – DICIEMBRE 2023*

El Instituto ECRI junto al Institute for Safe Medication Practices (ISMP) publicaron este año un informe sobre las 10 mayores preocupaciones que comprometen la seguridad del paciente en Estados Unidos en 2023 y que consideran que tienen que ser abordadas por las instituciones sanitarias. Estos informes, que se publican anualmente a partir de los incidentes notificados con más frecuencia y de aquellos que tienen consecuencias más graves para los pacientes, están centrados en los errores y prácticas inseguras que continúan ocurriendo y que podrían evitarse o minimizarse implementando cambios factibles en los sistemas y en los procesos asistenciales. En esta ocasión, 3 de los 10 problemas recogidos en el informe se refieren a riesgos persistentes asociados al uso de los medicamentos.

Después de analizar los incidentes comunicados al Sistema de Notificación y Aprendizaje para la Seguridad del Paciente (SiNASP) y al Sistema de Notificación de Errores de Medicación del ISMP-España, en 2022 y en los meses transcurridos de 2023, se ha comprobado que estos riesgos persistentes o recurrentes en EE.UU. también lo son en nuestro país, por lo que se comentan a continuación, junto con las actuaciones o prácticas recomendadas para evitarlos.

#### **No confiar sólo en los "cinco correctos" para garantizar la administración segura de los medicamentos**

Los cinco "correctos" (paciente, fármaco, dosis, vía y tiempo correctos) se consideran históricamente la práctica fundamental para prevenir los errores en la administración de la medicación. En la formación de enfermería y en la práctica asistencial se hace hincapié en el cumplimiento de esta norma. En este contexto, cabe destacar que son muy frecuentes los errores en que se administra un medicamento a un paciente equivocado, o en que se administra un medicamento incorrecto o a una dosis incorrecta, y cuando se registran y comunican a los sistemas de notificación se atribuyen fundamental-

mente a que "no se siguieron los cinco correctos". Como consecuencia, la solución para evitar la recurrencia del error suele recaer principalmente en recordar el cumplimiento de esta norma en el centro.

Sin embargo, según el ECRI y el ISMP, cuando se analizan estos incidentes, es preciso "mirar más allá de los cinco correctos" y preguntarse por qué no se cumplieron, enfocando su análisis desde la perspectiva de sistema, con el fin de identificar los fallos latentes o riesgos que subyacen en el mismo y que han podido contribuir a que no se cumplieran los cinco correctos y se produjera el error. Así, muchas veces están presentes también otros factores, que incluso en ocasiones se mencionan en el incidente, como deficiencias organizativas, falta de definición de los procedimientos, formación inadecuada, falta de recursos humanos, interrupciones, etc. que pueden haber llevado a que no se cumpliera alguno o todos los cinco correctos. Es preciso reconocer la presencia de estos fallos en el sistema y establecer las medidas necesarias para subsanarlos, además de reforzar y promover el cumplimiento de los cinco correctos, ya que sólo así será posible evitar que vuelvan a ocurrir estos errores.

Además, es preciso considerar que los "cinco correctos" como tal son una norma cuyo cumplimiento depende de la persona, por lo que es una estrategia de seguridad considerada de baja efectividad y por sí sola no es suficiente para garantizar la seguridad de la administración. Por ello, aunque no cabe duda de que los cinco correctos son un buen punto de partida, es necesario implementar adicionalmente otras prácticas de seguridad de moderada y de alta efectividad. En este caso, la práctica más efectiva para evitar los errores en la administración es la tecnología del código de barras.

#### **Ejemplos de incidentes**

- Se han confundido las dosis de insulina entre los dos pacientes que se encontraban ingresados en la habitación. La medicación se admi-

nistró por una enfermera diferente a la responsable de los pacientes que no llevó a cabo la identificación del paciente y uso de los cinco correctos.

- Se administraron 370 mg de aciclovir a un niño de 9 meses en lugar de a una niña de 7 años. Ocurrió por no conocer a la paciente, ya que estaba llevada por otra enfermera y por ir con prisas sin comprobar. El error prolongó la hospitalización del paciente. Es preciso revisar paciente y tratamiento correctamente antes de administrar.
- Se administró por error heparina no pauta a un paciente, que correspondía a un paciente de la habitación contigua. Se realizó una reunión con el equipo de enfermería para recordar la ejecución cuidadosa de las tareas y el cumplimiento de los 5 correctos en la administración de la medicación.
- Se administró una dosis de morfina superior a la prescrita. No se comprobó cual era la dosis correcta. Contribuyó la carga de trabajo y el estrés. Tras detectarlo se comunicó al facultativo. Hay que reforzar los 5 correctos para la administración segura de los medicamentos y formar a los profesionales en el manejo de las concentraciones de mórficos y otros medicamentos de alto riesgo.

#### **Recomendaciones**

- Promover y reforzar el cumplimiento de los "cinco correctos" en la administración: verificar a pie de cama que la identidad del paciente es correcta, comprobar en la hoja de administración (electrónica o manual) que el/los medicamento/s, dosis, vía y tiempo de administración son los prescritos para el paciente, y verificar el/los medicamentos.
- Cuando se produce un error en la administración cuya causa se atribuye a la falta de cumplimiento de los cinco correctos, analizar también los fallos latentes del sistema que han contribuido a que se produzca (p.ej.

falta de formación, falta de personal, elevada presión asistencial, interrupciones, etc.) e implantar también medidas específicas para mejorar la seguridad del sistema en su conjunto.

- Reconocer las limitaciones de los cinco correctos. Implantar prácticas de moderada efectividad (p.ej. doble chequeo de medicamentos de alto riesgo) y elevada efectividad (p.ej. la tecnología del código de barras) en el proceso de administración, para evitar que la seguridad de este proceso recaiga sólo en una práctica de baja efectividad.

### Administración accidental de agentes bloqueantes neuromusculares

Los bloqueantes neuromusculares se consideran medicamentos de alto riesgo, ya que cuando se produce un error en su utilización pueden causar daños graves e incluso mortales a los pacientes. Estos agentes bloquean la transmisión neuromuscular y causan parálisis del músculo esquelético, incluyendo los músculos respiratorios, por lo que su uso se restringe a pacientes sometidos a ventilación mecánica.

Aunque afortunadamente no son frecuentes, se continúan registrando eventos adversos graves por la administración accidental de bloqueantes neuromusculares a pacientes sin ventilación mecánica, tanto en EE.UU. como en nuestro país, como ya se informó en 2020.

Estos errores suelen implicar la administración equivocada de un bloqueante neuromuscular en lugar de otro medicamento prescrito, y se podrían evitar si estuvieran implementadas las prácticas seguras recomendadas para estos medicamentos. En este sentido, el ISMP recomienda como práctica fundamental "Almacenar, separar y diferenciar los bloqueantes neuromusculares de otros medicamentos, dondequiera que se ubiquen en el centro". Sin embargo, según la información disponible, esta práctica no está suficientemente implantada en los hospitales de nuestro país.

### Ejemplos de incidentes

- En la unidad de diálisis se disponía de un vial de Esmerón (rocuronio) incluido en el stock, que se guardaba en la nevera sin señalar en la balda de medicación post-diálisis. La pauta de tratamiento de un paciente nuevo que acudió temporalmente a dializar incluía Parsabiv IV (etelcalcetida), así como Zemplan (paricalcitol) IV

y Benadón (piridoxina) oral. Estos dos últimos medicamentos no eran habituales en la unidad y la enfermera que recibió al paciente los guardó en un cajetín en la nevera. En un momento de presión asistencial, la enfermera que iba a administrar la medicación y que estaba ya cargando el Parsabiv le pidió a otra compañera que le pasara la medicación restante. Esta comprobó en la hoja de medicación que se trataba de Zemplan y Benadón, pero no constaba en dicha hoja la vía de administración y supuso que era IV. Cargó el Zemplan que se encontraba ya en la mesa y buscó con premura el Benadón en la nevera. Cogió por error el vial de Esmerón, cargó el Zemplan y el Esmerón en sendas jeringas sin etiquetar y se las pasó a la enfermera que estaba administrando el Parsabiv. Inmediatamente después, al registrar en la hoja de administración del paciente el lote de los medicamentos (práctica habitual en la unidad), la enfermera se dio cuenta del error. El paciente sufrió parada cardiorrespiratoria, se iniciaron maniobras de soporte vital y se trasladó al box de críticos, hasta recuperación.

- A las 15 h en el cambio de turno, mi compañera me dice que está sin administrar la anidulafungina pautada a esa hora, preparación que se efectúa por la farmacia y que se suele guardar en la nevera. Fui a la nevera dando por hecho que la preparación que estaba allí era la de anidulafungina, la cogí sin verificar el etiquetado y la administré. La paciente comenzó a presentar bajo nivel de conciencia y dificultad respiratoria. Se avisó al intensivista que intubó a la paciente y la pasó a un box de críticos. Al comprobar la medicación que le está pasando se descubrió que se trataba de una bolsa con 200 mg de cisatracurio, preparada también por la farmacia del hospital, que estaba en la nevera.

### Recomendaciones

- Restringir la dispensación y limitar la disponibilidad de los bloqueantes neuromusculares a quirófanos y unidades de cuidados intensivos que atiendan a pacientes con ventilación mecánica. Una excepción son los carros o kits de parada cardiorrespiratoria.
- Almacenar los bloqueantes neuromusculares separados del resto de medicamentos, en cajetines específicos en el frigorífico. Si se almace-

nan en sistemas automatizados de dispensación (SAD) deben colocarse también en cajetines específicos.

- Colocar una alerta identificativa de color rojo en todos los cajetines de almacenamiento y SAD que indique: "Bloqueante neuromuscular: Causa parada respiratoria". Etiquetar también las jeringas y otras preparaciones para evitar que se confundan con otros medicamentos.
- Sensibilizar a los profesionales sanitarios sobre los riesgos de una administración incorrecta.

### Errores en la conciliación de la medicación en las transiciones asistenciales

Las transiciones asistenciales o los traslados de pacientes dentro del propio nivel asistencial constituyen puntos críticos con un elevado riesgo de que se produzcan errores por falta o fallos de comunicación sobre los tratamientos que reciben los pacientes.

Diversos estudios realizados en España han constatado la magnitud de este problema: hasta un 86,8% de los pacientes pueden presentar algún error de medicación al ingreso hospitalario, hasta un 63% al alta, hasta un 79,3% en urgencias hospitalarias y hasta un 65,5% después del alta en atención primaria. El riesgo de error resulta ser mayor conforme aumenta el número de medicamentos que toman los pacientes y el número de patologías crónicas.

La conciliación de la medicación es la práctica que se ha desarrollado con el fin de mejorar la comunicación y reducir los errores de medicación en las transiciones asistenciales, y que la OMS y numerosos organismos en todo el mundo han recomendado implementar. Es un proceso formal y multidisciplinar que requiere: obtener una historia farmacoterapéutica o lista completa y exacta de todos los medicamentos que está tomando el paciente; compararla con los nuevos medicamentos que se prescriben en cada transición asistencial, para resolver cualquier discrepancia y, de esta forma evitar omisiones, errores en la dosis, duplicidades y posibles interacciones; asegurar que este proceso se realiza en cada transición a lo largo de la continuidad asistencial; y que en todo momento esté disponible una lista completa, exacta y actualizada de la medicación para los profesionales que le atienden y para el paciente y cuidadores.

El ECRI y el ISMP señalan en su informe 1 que en EE.UU. los errores en

las transiciones asistenciales siguen siendo muy frecuentes y constituyen uno de los principales problemas para la seguridad del paciente. Asimismo inciden en que estos errores se deben principalmente a que las listas de medicación de que disponen los profesionales y los pacientes no son exactas.

También en nuestro país, los errores de conciliación fueron uno de los 10 tipos más frecuentes de errores que motivaron eventos adversos, registrados en el SiNASP y el Sistema de Notificación y Aprendizaje de Errores de Medicación, en 2020 y 2021, y en 2022 y 2023 continúan comunicándose numerosos errores de este tipo por los profesionales sanitarios. No cabe duda de que el Ministerio de Sanidad ha promovido reiteradamente la implantación de prácticas de conciliación de la medicación y ha desarrollado guías prácticas y herramientas para fomentar su implantación, y de que comunidades autónomas, sociedades científicas y centros sanitarios han desarrollado iniciativas en esta área. No obstante, la implantación de estas prácticas sigue siendo escasa, como muestran los datos de la evaluación de la Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud y el último estudio sobre implantación de prácticas seguras de medicamentos en los hospitales, probablemente porque precisan importantes recursos humanos y tecnológicos.

### Ejemplos de incidentes

- Se administró al paciente en el hospital un medicamento que constaba en el programa de receta electrónica (quetiapina 50 mg comprimidos), pero que ya no tomaba, porque la información estaba desactualizada y seguían prescritos medicamentos suspendidos. El paciente estuvo muy sedado. Hay que conciliar al ingreso el tratamiento con el paciente.
- Paciente que ingresó por un episodio de insuficiencia respiratoria aguda. A pesar de que el familiar mostró al médico una foto del tratamiento actualizado, ya que era un paciente pluripatológico y polimedicado, el informe de urgencias presentaba dos errores: indicaba clopidogrel, que ya no tomaba desde hace meses, y eritropoyetina cada 10 días cuando se administraba cada 7. En la planta, se prescribió clopidogrel 5 días hasta que el familiar advirtió el

error. El informe de alta arrastraba los dos errores, aunque el familiar informó de nuevo de los mismos.

- El paciente estaba anticoagulado a dosis plenas antes de su ingreso en una planta de hospitalización. Se trasladó a críticos por una caída con hematoma en partes blandas y se suspendió a la espera de resolver el episodio. Tras su traslado de nuevo a la planta se reinició la anticoagulación, tal y como constaba en el ingreso inicial a planta, sin revisar ni reevaluar. El programa de prescripción electrónica es diferente en críticos (ICCA) que en las unidades de hospitalización.
- La madre de un bebé que fue dado de alta del hospital solicitó consulta telefónica al pediatra de atención primaria. En el hospital, la madre le daba al niño 0,7 mL/8 h de una suspensión de amoxicilina clavulánico 100 mg/12,5 mg. En el informe de alta se indicaba una dosis de 1,9 mL/8 h, pero se especificaba también que la dosis era de 50 mg/kg/día y, según el peso del bebé, le corresponderían 0,7 mL/8 h.

### Recomendaciones en el hospital

#### Al ingreso hospitalario:

- ▶ Obtener una lista completa y exacta de la medicación domiciliar, llamada "historia completa de la medicación", (excepto en situaciones de urgencia). Indicar en la lista: nombre del medicamento, dosis, vía, frecuencia y última dosis administrada. Utilizar al menos una fuente de información, y verificarla mediante una entrevista al paciente y/o cuidadores.
- ▶ Comparar esta lista con la medicación prescrita al ingreso.
- ▶ Resolver las posibles discrepancias y registrar los cambios (en los ingresos preferentemente dentro de las primeras 24 horas).

Nota: si el paciente ingresa a través de urgencias y se ha recabado información que queda registrada en la historia, en la unidad de hospitalización se debe verificar dicha información.

#### En los traslados en el hospital:

- ▶ Revisar y comparar la nueva medicación prescrita en la unidad de traslado, con la medicación anterior y la hoja de registro de administración.

- ▶ Resolver las posibles discrepancias y registrar los cambios realizados.

#### Al alta hospitalaria:

- ▶ Comparar la medicación prescrita al alta con la lista completa de la medicación domiciliar y con la medicación administrada en las últimas 24 horas en el hospital.
- ▶ Resolver las posibles discrepancias y registrar los cambios.
- ▶ Actualizar la receta electrónica del paciente: eliminar, cambiar dosis o incluir la medicación nueva. Proporcionar al paciente y/o cuidadores la lista de la medicación al alta y las recetas. Explicarles los cambios producidos, asegurándose de que comprenden la medicación que deben tomar y la que deben interrumpir.
- ▶ Elaborar un informe de alta, especificando los cambios que se han producido en el tratamiento domiciliario y el seguimiento que puede ser necesario realizar.

### Recomendaciones en atención primaria

#### Después de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, consultas hospitalarias, etc.:

- ▶ Obtener una lista exacta y actualizada de la medicación del paciente (o "historia completa de la medicación"), con las fuentes de información disponibles. Verificar la información mediante una entrevista al paciente y/o cuidadores.
- ▶ Comparar esta lista con la medicación prescrita al paciente en la transición asistencial.
- ▶ Identificar y resolver las discrepancias que precisen aclaración. Actualizar la historia del paciente y la receta electrónica.
- ▶ Proporcionar al paciente y/o cuidadores una lista conciliada con su medicación completa y actualizada. Informarle de los posibles cambios y verificar que comprende su tratamiento.

# COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

## *Sistemas de ayuda a la prescripción en el MUP*

La Comunidad de Madrid pone en marcha los sistemas de ayuda a la prescripción en el MUP con el objetivo de ayudar a los profesionales sanitarios en la toma de decisiones clínicas y terapéuticas, con la finalidad de mejorar la atención a los pacientes y reducir los riesgos derivados de los potenciales errores asociados al proceso de prescripción.

El sistema consiste en una base de datos central de alertas (denominada FarmAlertas) y un desarrollo para la visualización de las mismas en MUP. Durante el proceso de prescripción en MUP se analizarán las diferentes prescripciones del paciente y se mostrará al profesional el resultado de esta revisión.

Esta base de datos central de alertas (FarmAlertas) consiste en un conjunto de mensajes considerados de especial relevancia y definidas por un grupo de trabajo de médicos y farmacéuticos de atención primaria y hospitalaria en base a la evidencia existente actualmente.

Es una base de datos en permanente actualización.

Las alertas que se incluyen abarcan los siguientes grupos:

- Contraindicaciones y precauciones
- Interacciones farmacológicas
- Duplicidades terapéuticas
- Posología y dosis máximas
- Otras alertas: duración de tratamiento, adecuación a recomendaciones, etc.

Para cada uno de estos grupos se han establecido dos tipos de alertas en función de su gravedad:

- No bloqueantes: son aquellas alertas que debe tener en cuenta el profesional prescriptor pero que no impiden finalizar el proceso de prescripción. En MUP aparecerán con un icono de color azul.
- Bloqueantes: son aquellas alertas que por su gravedad impiden que se finalice el proceso de prescripción hasta que se resuelvan. En MUP aparecerán con un icono de color rojo.

Asociado a este sistema de ayuda a la prescripción se incluye además una herramienta (RevisTra) que permite visualizar en MUP los informes de revisión de tratamiento crónico que se elaboran por los Farmacéuticos de Atención Primaria.

**Aviso importante:** el sistema de ayuda a la prescripción en el MUP incluye aquellas alertas que se han considerado más relevantes por el grupo de trabajo. No es un sistema donde se recogen exhaustivamente todas las alertas que pudieran aparecer, por lo que no sustituye al criterio médico en el uso de los medicamentos.

### Visualización de las alertas durante el proceso de prescripción

Las alertas se mostrarán al profesional lo más pronto posible durante el proceso de prescripción:

- **Interacciones y duplicidades:** al seleccionar el segundo fármaco objeto de estas alertas.

Ejemplo: interacción entre omeprazol y escitalopram. Al intentar añadir escitalopram a las prescripciones del paciente, que tiene pautado omeprazol, aparecerá el mensaje:

**Interacciones farmacológicas entre OMEPRAZOL y ESCITALOPRAM:** Su administración concomitante puede elevar los niveles de escitalopram por inhibición de su metabolismo y aumentar los efectos adversos. Valorar la dosis de escitalopram hasta una dosis máxima de 10 mg/d o utilizar un IBP diferente a omeprazol y a esomeprazol.

Al ser no bloqueante (aparece en color azul) informa de la situación, pero no impide finalizar la prescripción.

Ejemplo: duplicidad entre enalapril y sacubitrilo/valsartan.

Al intentar añadir sacubitrilo/valsartan a un paciente que recibe enalapril aparecerá el siguiente mensaje:

**Duplicidades terapéuticas entre ENALAPRIL y VALSARTAN + SACUBITRILLO:** El uso concomitante de sacubitrilo-valsartan con inhibidores de la ECA, además de constituir una duplicidad, está contraindicado por incremento del riesgo de angioedema. Sacubitrilo-valsartan no se

**debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis del tratamiento con inhibidores de la ECA. El tratamiento con inhibidores de la ECA no se debe iniciar hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo-valsartan. Suspender el inhibidor de la ECA y optimizar la dosis de sacubitrilo-valsartan.**

La aparición de esta alerta bloqueante (aparece en color rojo) impide continuar con el proceso de prescripción hasta solventar la incidencia detectada (en este ejemplo, o bien cerrar inicialmente enalapril si el objetivo es sustituir uno por otro o bien no añadir sacubitrilo/valsartan).

- **Contraindicaciones y precauciones:** al seleccionar el fármaco objeto de la alerta

Sobre un paciente de sexo femenino, si intentamos añadir tamsulosina aparecerá el siguiente mensaje:

**Contraindicaciones, precauciones y poblaciones especiales: Tamsulosina está indicada en el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior asociados con HBP. Por lo tanto su utilización en mujeres se considera fuera de indicación, por lo que debe quedar reflejada en la historia clínica.**

- **Posología, dosis máxima, duración de tratamiento:** una vez que el prescriptor ha establecido los diferentes campos de posología y duración de tratamiento de la ficha de prescripción de MUP.

Sobre el ejemplo anterior, al intentar añadir una prescripción de colchicina a dosis de 4 miligramos al día aparecerá el siguiente mensaje:

**La colchicina tiene un margen terapéutico estrecho y en caso de sobredosis es extremadamente tóxica. En las crisis de gota, no debe superarse la dosis de 2 mg por día ni prolongarse más de 4 días consecutivos. Si fuera necesario continuar el tratamiento, hay que dejar un periodo de lavado de al menos 3 días. La dosis total acumulada no debe sobrepasar los 6 mg en 4 días. Adecuar la pauta posológica.**

Es necesario reducir la dosis diaria hasta el máximo de 2 miligramos para poder continuar con la prescripción.

### Visualización de las alertas de un paciente en el tapiz de prescripciones

Las alertas de ayuda a la prescripción no se verán únicamente durante el proceso de prescripción, en el caso en que el paciente tenga alertas activas no resueltas aparecerán también en el tapiz de prescripciones.

Cada paciente dispone de un icono representativo de las alertas que se han localizado en el conjunto de sus prescripciones activas, localizado en la parte superior derecha del tapiz:

- Verde: no aparecen alertas.
- Azul: se han localizado alertas no bloqueantes. Al pulsar en el icono azul obtendremos una relación de las alertas detectadas. Al seleccionar cualquier alerta aparecerá la descripción de la misma en el cuadro inferior. También es posible ver todo el detalle de la misma posicionando el ratón en el texto. Las alertas activas también se visualizan asociadas a cada una de las prescripciones que han originado el aviso.
- Rojo: se han localizado alertas bloqueantes. Como en el caso anterior al pinchar en el icono veremos

el detalle de alertas detectadas. Durante el proceso de prescripción la aparición de una alerta bloqueante no permite continuar y finalizar la prescripción, por lo que el médico prescriptor debe resolverla. En el caso de prescripciones ya activas en el paciente sobre las que se cree una alerta nueva, esta podrá resolverla cualquier profesional médico, aunque en el caso del médico titular del paciente será obligatorio resolverla. En ambos casos, cualquier modificación de las prescripciones del paciente que conlleve firma se bloqueará hasta que no se resuelva la alerta bloqueante. Durante el proceso de firma el sistema avisará además de aquellas prescripciones pendientes de firma por el profesional que presentan alguna alerta de seguridad no bloqueante.

### Informes de revisión de tratamiento crónico en el MUP

Los informes de revisión de tratamiento crónico se realizan por los farmacéuticos de atención primaria (FAP) bien por solicitud de un profesional sanitario médico o de enfermería de Atención Primaria o bien de manera proactiva por el FAP.

Aunque desde el resto de los ámbitos asistenciales no se podrán solicitar informes, los informes elaborados sí serán visibles para estos profesionales (acceso modo consulta).

Esta solicitud se envía a la herramienta de ayuda a la revisión de tratamientos de la que dispone el FAP, donde realizará el informe y lo publicará para que pueda ser revisado por el médico de atención primaria y consultado por cualquier profesional que acceda a las prescripciones de un paciente.

Tras seleccionar al paciente y pulsar Ver Prescripciones accederemos al tapiz de prescripciones del paciente.

Para consultar el informe accedemos a través del botón Informes FAP. Cada informe consta de una Recomendación general/observaciones (en este caso sin texto) y un listado de recomendaciones generadas por el FAP. Para visualizar el texto completo del mensaje puede situarse el ratón encima o bien editar la recomendación clicando sobre ella.

Para facilitar la revisión se ha habilitado también la impresión del informe en formato pdf (botón Imprimir informe).

## INFECCIONES

### ***El PRAN lanza un sistema de evaluación de la calidad para los Programas de Optimización del Uso de Antibióticos: CertificaPROA***

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 20 de junio de 2024  
Referencia: AEMPS, 18/2024*

- Esta herramienta hace posible la evaluación y autocertificación de los equipos PROA de hospitales y áreas de salud en base a los estándares recogidos en las Normas de Certificación de los equipos PROA. Posteriormente, permitirá también la certificación validada por autoridades sanitarias
- CertificaPROA permite realizar tanto un seguimiento del proceso de certificación como acceder a un mapa de las categorías alcanzadas por los equipos
- Este novedoso sistema de evaluación de la calidad pone de relieve el trabajo que realiza España en materia de resistencia antimicrobiana a nivel mundial

El Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha lanzado la herramienta CertificaPROA, que completa el novedoso sistema de calidad para los Programas de Optimización del Uso de Antibióticos (PROA). Mediante esta

herramienta, el trabajo de España en materia de resistencia antimicrobiana vuelve a destacar en Europa, sirviendo como modelo a seguir por otros Estados miembros.

Tras el trabajo llevado a cabo durante 2024 con las comunidades autónomas para validar su funcionamiento y un exitoso piloto realizado en 20

centros, CertificaPROA nace con la intención de impulsar el trabajo de los equipos PROA en todos los ámbitos sanitarios. Esta herramienta otorga un reconocimiento institucional a los equipos PROA que cumplan con los estándares recogidos en las Normas de Certificación de los equipos PROA. Permite realizar la evaluación y obte-

ner la autocertificación de los PROA de hospitales y áreas de salud, entendida como la declaración responsable realizada por el centro y validada por las administraciones autonómicas. En una fase posterior, se podrá acceder a la certificación, proceso llevado a cabo por inspectores designados por las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas. El proceso estará abierto a equipos PROA de centros del SNS en una primera etapa, mientras que los centros privados se incorporarán en una fase posterior.

Además, la herramienta permite, de una forma sencilla e intuitiva, mantener la trazabilidad completa del proceso y la comunicación entre los diferentes actores. Los datos recopilados servirán asimismo para generar estadísticas y mostrar un mapa nacional con la categoría de excelencia alcanzada por cada equipo registrado.

Este sistema de evaluación de la calidad toma como referencia las Normas de Certificación de equipos PROA hospitalarios y comunitarios, que fueron aprobadas en diciembre de 2022 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Estos documentos contienen los estándares requeridos por las diferentes categorías a certificar y son fruto del trabajo que ha realizado el PRAN junto a las sociedades científicas SEFH y SEIMC, del ámbito hospitalario; AEPap, SEFAP, SEIMC, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG y SE-

PEAP, del ámbito comunitario; y, por último, con la colaboración de las comunidades autónomas.

Desde hoy, la sección PROA de la web del PRAN aloja toda la información necesaria para aquellos equipos que quieran iniciar el proceso de autocertificación. Este proceso será evaluado de acuerdo a una estrategia acordada con las comunidades autónomas, en el que se espera un importante número de solicitudes que se irán resolviendo de manera progresiva en los próximos meses.

De forma paralela, se continúa trabajando en el proceso de certificación con la Subdirección General de Cohesión y Alta Inspección del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y representantes de los servicios de inspección de las comunidades autónomas.

### Los Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos

Desde el inicio del PRAN, uno de sus principales objetivos en salud humana ha sido la implementación de los equipos PROA, tanto en el ámbito hospitalario como para el de atención primaria. Estos programas trabajan en la optimización de la prescripción de antibióticos para mejorar el pronóstico de los pacientes que los necesitan, minimizar los efectos adversos y controlar la aparición de resistencias. Además, los equipos PROA son equipos

multidisciplinares que, en su día a día, con la información epidemiológica y de consumo de antibióticos, hacen intervenciones para mejorar el uso de los mismos.

La elaboración de las Normas de Certificación de los Equipos PROA supuso un marco de trabajo común puesto en marcha dada la importancia que adquirirían estos programas en todos los ámbitos y ante el desafío que presentaban las enfermedades infecciosas y el aumento de las resistencias. Su aprobación reforzó el compromiso de la administración nacional y autonómica con el trabajo que se venía realizando por tantos profesionales.

Las Normas de Certificación han adaptado las características y estrategias de optimización propias de cada ámbito, estableciendo además la relación entre el ámbito hospitalario y el comunitario, llegando a consensuar actividades para favorecer la coordinación asistencial. Esto es lo que permite que los pacientes reciban una asistencia continuada durante el transcurso de su infección.

CertificaPROA completa el proyecto iniciado con el lanzamiento de las normas, siendo el vehículo que permite la evaluación de los equipos y teniendo un papel clave en el reconociendo institucional de estos programas.

## FARMACOVIGILANCIA

### ***La EMA inicia una evaluación sobre el uso de metamizol y el riesgo de agranulocitosis***

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 14 de junio de 2024*  
Referencia: MUH (FV), 2/2024

- **Se inicia una revisión del balance beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen metamizol a nivel europeo**
- **Dicha revisión viene motivada por la solicitud del titular de la autorización de comercialización de la retirada de su producto con metamizol en Finlandia, por motivos de seguridad**
- **El PRAC evaluará la evidencia disponible en relación con el uso de metamizol y el riesgo de agranulocitosis y emitirá las recomendaciones oportunas**

La Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) ha iniciado una revisión de los medicamentos que contienen metamizol (solo o en combinación con otros principios activos) en relación con el riesgo de agranulocitosis.

La revisión se inicia a requerimiento de la Agencia Finlandesa de Medicamentos, por la solicitud del titular de la autorización de comercialización de la retirada del único producto autorizado que contiene metamizol en ese país, debido a la notificación de casos de agranulocitosis.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) evaluará la evidencia disponible en relación con el riesgo de agranulocitosis para todos los medicamentos que contienen metamizol autorizados en la Unión Europea (UE), en sus diferentes indicaciones de

uso y las medidas de minimización de riesgos existentes.

Tras finalizar dicha evaluación, el PRAC emitirá las recomendaciones oportunas que posteriormente deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas -en España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)- y, en último término, por la Comisión Europea, que concluirá con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Metamizol es un principio activo analgésico y antipirético comercializado en Europa desde 1922 y en la actualidad, está disponible en 19 Estados miembro con un uso variable entre los países.

La agranulocitosis es una reacción adversa conocida para metamizol, ya

descrita en su ficha técnica y prospecto. Consiste en un descenso brusco de los neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos, que puede predisponer a la aparición de infecciones. Aunque su frecuencia de aparición es muy baja, es una reacción adversa grave que puede llegar a producir la muerte del paciente.

#### Metamizol en España

En diciembre de 2023, la AEMPS emitió una nota informativa en la que mantenía las recomendaciones para prevenir el riesgo de agranulocitosis con metamizol tras realizar una evaluación de la nueva información disponible desde 2018.

Además, la AEMPS ha realizado un estudio farmacoepidemiológico en la base de datos BIFAP (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público),

que está pendiente de publicación (EUPAS41314). Como conclusión preliminar, este estudio confirma que la incidencia de agranulocitosis entre los pacientes que inician tratamiento con metamizol es muy baja, en el rango de 1 a 10 casos por millón de personas usuarias en una población de pacientes representativa de la práctica clínica real en España, incluidos pacientes que estaban en tratamientos durante varias semanas.

Los medicamentos que contienen metamizol en España son: Algi-Mabo, Metalgial, Nolotil, Metamizol EFG (monofármacos) y Buscopresc Compositum (asociado a escopolamina; anteriormente Buscapina Compositum)

La AEMPS comunicará las conclusiones o las nuevas recomendaciones que surjan una vez realizada la revisión de la información disponible.

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

## ***Medicamentos con ésteres etílicos de ácidos omega-3: aumento del riesgo de fibrilación auricular dosis-dependiente en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o factores de riesgo cardiovascular***

**Revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados destacaron un aumento del riesgo de fibrilación auricular dosis-dependiente en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o factores de riesgo cardiovascular tratados con medicamentos de ésteres etílicos de ácidos omega-3 en comparación con placebo.**

- El riesgo observado de fibrilación auricular fue mayor con una dosis de 4 g/día.
- Los profesionales sanitarios deben aconsejar a los pacientes que busquen atención médica si desarrollan síntomas de fibrilación auricular.
- Si se desarrolla fibrilación auricular, el tratamiento con estos medicamentos debe suspenderse de forma permanente.

Los ésteres etílicos de los ácidos omega-3 60 y 90 Ph.Eur.(Farmacopea Europea) son ésteres etílicos de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), cuyos principales componentes son el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA).

Los medicamentos que contienen ésteres etílicos de los ácidos omega-3 están indicados para la reducción de los niveles de triglicéridos (hipertrigliceridemia) cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas ha resultado inadecuada.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la EMA (PRAC, por sus siglas en inglés)

evaluó los datos de varias revisiones sistemáticas y metaanálisis de amplios ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA), en los que participaron más de 80.000 pacientes en su mayoría con enfermedades cardiovasculares o factores de riesgo cardiovascular, investigándose el tratamiento con ácidos grasos omega-3 en relación con eventos cardiovasculares en comparación con placebo.

Los datos de estos estudios mostraron un aumento del riesgo de fibrilación auricular (FA) dosis-dependiente en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o factores de riesgo cardiovascular que fueron

tratados con medicamentos de ácidos grasos omega-3 en comparación con los tratados con placebo. El riesgo observado resultó ser mayor con una dosis de 4 g/día.

La evidencia más relevante sobre el aumento del riesgo de FA con ácidos grasos omega-3 procede de tres metaanálisis, que incluyen:

- Un metaanálisis realizado por Lombardi et al. (1), destacó que la suplementación con ácidos grasos omega-3 estaba asociada con un mayor riesgo de FA incidente en comparación con placebo (RT 1,37; IC 95%: 1,22-1,54;  $p < 0,001$ ).

- Una revisión sistemática y metaanálisis realizada por Gencer et al. (2) puso de manifiesto que los suplementos de ácidos grasos omega-3 se asociaban a un mayor riesgo de FA (HR 1,25; IC 95%: 1,07-1,46; p=0,013). El HR fue mayor en los ensayos clínicos con >1 g/día de ácidos grasos omega-3 (HR 1,49; IC 95%: 1,04-2,15; p=0,042) en comparación con ≤1 g/día (HR 1,12; IC 95%: 1,03-1,22; p=0,024; p para la interacción<0,001).

- Un metaanálisis realizado por Yan et al. (3), en el que se evaluó el valor clínico de la suplementación con ácidos grasos omega-3, destacó que dicha suplementación se asocia a un mayor riesgo de fibrilación auricular (RR 1,32; IC 95%: 1,11-1,58; p=0,002).

En base a la revisión de estos datos, la EMA recomendó que se actualizara la información de producto de los medicamentos de ácidos grasos omega-3 para reflejar los datos relativos al ries-

go de fibrilación auricular procedente de estos estudios y también para incluir la fibrilación auricular como una reacción adversa con una frecuencia común.

Los profesionales sanitarios deben aconsejar a los pacientes que acudan al médico en caso de que presenten síntomas de FA, como mareos, astenia, palpitaciones o dificultad para respirar. Si se desarrolla FA, el tratamiento debe suspenderse de forma permanente.

## REFERENCIAS

1. Lombardi M, Carbone S, Del Buono MG, Chiabrando JG, Vescovo GM, Camilli M, Montone RA, Vergallo R, Abbate A, Biondi-Zoccai G, Dixon DL, Crea F. Omega-3 fatty acids supplementation and risk of atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021 Jul 23;7(4):e69-e70. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab008. PMID: 33910233; PMCID: PMC8302253.
2. Gencer B, Djoussé L, Al Ramady OT, Cook NR, Manson JE, Albert CM. Effect of Long Term Marine  $\omega$  3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation

- in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta Analysis. Circulation. 2021 Dec 21;144(25):1981-1990. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34612056; PMCID: PMC9109217.
3. J Yan, M Liu, D Yang, Y Zhang, F An, The most important safety risk of fish oil from the latest meta-analysis?, European Journal of Preventive Cardiology, Volume 29, Issue Supplement\_1, May 2022, zwac056.186, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac056.186>

## Riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 17 de junio de 2024  
Referencia: MUH (FV), 3/2024

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado 38 casos de neoplasias malignas de células T tras la administración de terapias CAR-T
- Los pacientes que hayan sido tratados con terapias CAR-T deben ser vigilados a lo largo de toda su vida para detectar estas posibles neoplasias malignas secundarias

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa del riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T (por su nombre en inglés, Chimeric Antigen Receptor T-Cell). Actualmente existen seis de estas terapias autorizadas en la Unión Europea e indicadas para ciertas neoplasias hematológicas: axicabtagén ciloleucel (Yescarta), brexucabtagén autoleucel (Tecartus), ciltacabtagén autoleucel (Carvykti), idecabtagén vicleucel (Abecma), lisocabtagén maraleucel (Breyanzi) y tisagenlecleucel (Kymriah). A fecha de emisión de esta nota informativa cuatro de ellas se encuentran comercializadas en España (1).

Desde finales de 2023, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC,

por sus siglas en inglés) ha evaluado 38 casos de neoplasias malignas secundarias, en su mayoría linfoma o leucemia de células T, notificados entre 42.500 pacientes que han recibido alguna de las terapias mencionadas. En la mitad de los casos se realizaron pruebas adicionales, obteniendo resultados positivos en siete de ellas para el transgén CAR, lo que sugiere que las propias células que se encuentran en las terapias administradas podrían estar involucradas en el desarrollo de la enfermedad. Las neoplasias secundarias tardaron en aparecer desde algunas semanas hasta años después de la administración de la terapia CAR-T.

Estas terapias se administran solamente en los centros autorizados por el Ministerio de Sanidad, sin embargo, es posible que el seguimiento de estos pacientes se realice en su centro

de origen. La AEMPS informa de la importancia de realizar una vigilancia durante toda la vida del paciente para detectar estas posibles neoplasias secundarias, es decir, diferentes al diagnóstico del cáncer original del paciente. Esta recomendación es aplicable también a las terapias de fabricación no industrial (2).

### Notas:

1- A fecha de emisión de esta nota informativa, las terapias autorizadas y comercializadas en España son las siguientes: Kymriah, Yescarta, Tecartus, Abecma.

2- A fecha de emisión de esta nota informativa, la terapia avanzada de fabricación no industrial autorizada en España es el ARI-0001.



*"La utilización de biosimilares contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario público".*

## ***Simponi® (golimumab): cambios importantes en las instrucciones para la inyección con la pluma precargada "SmartJect"***

Se han notificado lesiones accidentales por pinchazos de la aguja, agujas dobladas o enganchadas, y fallos en el funcionamiento del dispositivo de la pluma precargada SmartJect de Simponi.

Por lo tanto, se han revisado las instrucciones de uso como sigue:

- No volver a poner la tapa de la pluma precargada si se quitó, para evitar doblar la aguja.
- Inyectar solamente en el muslo o el abdomen.
- Utilizar las dos manos para administrar la inyección (una mano para sujetar la pluma precargada y la otra mano para presionar el botón azul y comenzar la inyección).
- No pellizcar la piel, ni cuando se coloca la pluma precargada ni cuando se administra la inyección.

Se debe empujar el dispositivo contra la piel hasta que el manguito verde de seguridad se deslice completamente al interior de la cubierta transparente ANTES de presionar el botón azul. Solo la parte más ancha del manguito verde de seguridad permanece fuera de la cubierta transparente.

Se debe enseñar a todos los pacientes/cuidadores sobre el uso adecuado del dispositivo de acuerdo con las instrucciones de uso revisadas, incluidos aquellos previamente formados en la pluma precargada SmartJect.

SIMPONI está disponible como una solución para administración subcutánea mensual. En la Unión Europea, hay disponible más de una presentación del dispositivo de administración (la pluma precargada SmartJect y la jeringa precargada de Simponi). Esta comunicación de seguridad sólo afecta a la pluma precargada SmartJect.

De acuerdo con la información del producto aprobada, tras un entrenamiento adecuado en la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes se pueden autoinyectar si su médico lo considera adecuado, con nueva formación según sea necesario. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse el volumen prescrito de Simponi de acuerdo con las instrucciones de uso detalladas que figuran en el prospecto.

En una investigación de reclamaciones de producto y de acontecimientos adversos relacionados con la pluma precargada SmartJect se han identificado los siguientes problemas:

- Lesiones accidentales por pinchazos de la aguja al personal sanitario o al cuidador al pellizcar la piel durante la inyección;

- Agujas dobladas o enganchadas que pueden requerir intervención médica/quirúrgica para retirar la aguja de la zona de inyección, lo que ocurre más comúnmente con inyecciones en el brazo;
- Imposibilidad para presionar el botón de la pluma precargada e iniciar la inyección debido a que los usuarios presionaron el botón de forma prematura.

Por este motivo, se han revisado las instrucciones de uso del SmartJect, que se encuentran con el prospecto en la caja del medicamento. El objetivo de esta comunicación de seguridad es informarle sobre las instrucciones de uso revisadas.

### **Aspectos destacados de las instrucciones de uso revisadas:**

- No volver a poner la tapa de la pluma precargada si se quitó, para evitar doblar la aguja.
- Se debe utilizar la parte delantera del muslo o la parte inferior del abdomen como zonas de inyección. No se debe utilizar el brazo como zona de inyección con la pluma precargada SmartJect.

- La pluma precargada se debe sostener cómodamente con una mano, por encima del botón azul, para evitar tocar o presionar el botón de forma prematura.
- El extremo abierto de la pluma precargada se debe empujar directamente contra la piel en un ángulo de 90 grados para deslizar el manguito verde de seguridad dentro de la cubierta transparente. No se debe presionar el botón azul hasta que el manguito verde de seguridad se haya deslizado por completo dentro de la cubierta transparente. Sólo la parte más ancha del manguito verde de seguridad queda fuera de la cubierta transparente.
- No se debe pellizcar la piel al colocar la pluma precargada contra la piel o al administrar la inyección.
- Para comenzar la inyección, presionar el botón azul con la mano que no sujeta la pluma precargada.
- Se debe seguir la secuencia de pasos descrita en las instrucciones de uso para garantizar el correcto funcionamiento del dispositivo para la inyección.



*"Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de DPD en pacientes candidatos a recibir dihidropirimidinas (capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur) para evitar el riesgo de reacciones graves".*

## Cefotaxima y reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluida la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden amenazar la vida o ser mortales, asociadas al tratamiento con cefotaxima.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones cutáneas. En caso de aparición de las mismas debe retirarse inmediatamente el tratamiento con cefotaxima. Si se confirma PEGA, SSJ, NET o DRESS, el tratamiento con cefotaxima debe interrumpirse de forma permanente.

En los niños, la presentación de una

erupción cutánea puede confundirse con la infección subyacente o con otro proceso infeccioso. Por tanto, si aparece erupción cutánea y fiebre en niños, los médicos deben considerar la posibilidad de que sea una reacción a cefotaxima.

Se añade DRESS como reacción adversa asociada al medicamento con frecuencia desconocida.

## Ocaliva (ácido obetecólico): el CHMP recomienda la revocación de la autorización de comercialización

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 1 de julio de 2024*  
Referencia: MUH, 13/2024

- Esta decisión se ha tomado tras la revisión de los datos disponibles del estudio 747-302 en el que se comparó este medicamento con placebo, así como los datos de estudios de soporte y datos de vida real
- En este estudio, que era una de las obligaciones específicas impuestas en el momento de la autorización condicional, no se ha observado diferencia en cuanto a la eficacia entre los pacientes tratados con Ocaliva y los que recibieron placebo. Por ello, la eficacia del medicamento en la indicación autorizada no se ha podido confirmar
- Se informa a los profesionales sanitarios que no deben iniciarse nuevos tratamientos con este medicamento utilizado para tratar la colangitis biliar primaria (CBP)
- Los pacientes que ya estuvieran en tratamiento con este medicamento recibirán información de los profesionales sanitarios sobre otras opciones disponibles
- La AEMPS informará de la decisión final de la Comisión Europea y, en su caso, de la fecha efectiva de la retirada de la comercialización

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés), de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y del que forma parte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha recomendado la revocación de la autorización de comercialización de Ocaliva (ácido obetecólico). Este medicamento se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con colangitis biliar primaria (CBP), una enfermedad autoinmune que causa la destrucción gradual de los conductos biliares del hígado, lo que puede provocar insuficiencia hepática y aumento del riesgo de cáncer de hígado.

En el momento de la autorización condicional de comercialización, Ocaliva demostró que reducía los niveles sanguíneos de fosfatasa alcalina (ALP) y bilirrubina en pacientes con CBP, lo que se entendió como una mejora del estado hepático de los pacientes. Sin embargo, una de las obligaciones específicas impuestas en el momento de la autorización condicional de este medicamento, era confirmar su beneficio en estudios adicionales. En el

estudio 747-302 realizado, diseñado para confirmar los beneficios clínicos y la seguridad de Ocaliva en pacientes que no responden adecuadamente al ácido ursodesoxicólico (UDCA, otro medicamento para la CBP) o que no pueden tomarlo, no se ha observado diferencia en cuanto a la eficacia entre los pacientes tratados con este medicamento y los que recibieron placebo. Por ello, la eficacia de Ocaliva en la indicación autorizada no se ha podido confirmar.

Esta recomendación del CHMP tiene lugar tras la revisión de los datos disponibles bajo el procedimiento de arbitraje de acuerdo con el artículo 20 del Reglamento (CE) 726/2004, mediante el cual la Comisión Europea (CE) solicitó al CHMP que evaluase la evidencia disponible y tomase una decisión en relación con el balance beneficio/riesgo del medicamento.

Tras revisar la evidencia disponible, el CHMP ha concluido que el beneficio clínico de Ocaliva no se ha confirmado. El estudio 747-302 no ha demostrado que fuera más eficaz que el placebo en

cuanto al número de pacientes cuya enfermedad empeoró o que fallecieron, tanto en la población global como en el subgrupo de pacientes con CBP en fase temprana.

Además de los resultados de este estudio, el CHMP ha revisado otros datos disponibles, incluyendo datos de vida real y de otros estudios de soporte aportados por el laboratorio (denominado titular de la autorización de comercialización o TAC), así como información presentada por profesionales sanitarios y asociaciones de pacientes.

Los datos de los estudios de soporte y datos de vida real aportados por el TAC no se han considerado suficientes para confirmar los beneficios de Ocaliva. Por tanto, el CHMP ha concluido que los beneficios de este medicamento no superan sus riesgos y recomienda la revocación de la autorización de comercialización en la Unión Europea (UE).

En su revisión, el CHMP ha consultado a un grupo de expertos en el tratamiento de enfermedades hepáticas y ha tenido en cuenta su opinión en su

recomendación final. La opinión del CHMP se enviará a la CE, que emitirá una decisión final legalmente vinculante para todos los Estados miembros de la UE.

Por su parte, la AEMPS informará de la decisión final de la CE y, en su caso, de la fecha efectiva de la retirada de la comercialización de Ocaliva.

#### Información para profesionales sanitarios

- Una revisión de los datos disponibles ha concluido que no se ha confirmado la eficacia de Ocaliva, utilizado para tratar la colangitis biliar primaria (CBP).
- El estudio 747-302 no ha mostrado diferencias entre Ocaliva y placebo en la variable primaria compuesta de muerte, trasplante hepático o descompensación hepática en pacientes con CBP que no responden o son intolerantes al ácido ursodesoxicólico (HR 1,01 [IC 95%: 0,68; 1,51], valor p: 0,954).
- El CHMP ha recomendado la revocación de la autorización de Ocaliva en la UE porque se considera que sus beneficios no superan los riesgos.
- Una vez esta recomendación se confirme por la CE, Ocaliva dejará de estar disponible en la UE. Hasta ese momento, el laboratorio podrá seguir suministrado el medicamento a los pacientes que actualmente estuvieran recibiéndolo. Esta información se actualizará tras la decisión de la CE.
- No deben iniciarse nuevos tratamientos con Ocaliva. Para los pacientes actualmente en tratamiento, deben considerarse las alternativas disponibles.
- Se enviará una carta a todos los profesionales sanitarios que prescriban, dispensen o administren este medicamento.

## ERRORES DE MEDICACION

### *Minoxidil*

#### Características del error

Desde el Portal de Uso Seguro de Medicamentos hemos tenido conocimiento, de un error de medicación procedente de una oficina de farmacia perteneciente a la Red de Farmacias Centinela, ocasionado por la prescripción de dos fármacos que pueden interaccionar. El error fue detectado a tiempo durante el proceso de dispensación y se comunicó, a través del paciente, al médico de atención primaria, para su resolución.

#### El caso fue el siguiente:

El dermatólogo prescribe minoxidil cápsulas a un paciente que, tras el Covid sufre alopecia; este paciente

además estaba en tratamiento para el corazón y con antihipertensivos de forma crónica.

Desde la farmacia, se le advierte del riesgo que puede suponer tomar minoxidil vía oral para una indicación que no figura en ficha técnica y más aun de forma concomitante con antihipertensivos. Se recomienda que consulte con su médico de atención primaria y/o especialista.

Tras la consulta a su médico éste le recomienda al paciente no administrárselo y volver al dermatólogo para que le prescriban otro tratamiento.

La ficha técnica de minoxidil comprimidos 10 mg (Loniten®) figura que está indicado para el tratamiento de la

hipertensión arterial grave, sintomática o asociada a lesiones en órganos periféricos, que no responde al tratamiento habitual con un diurético en combinación con un segundo fármaco antihipertensivo.

En el apartado de Interacciones indica que el efecto de minoxidil comprimidos 10 mg (Loniten®) puede ser aditivo al de los antihipertensivos administrados concomitantemente.

#### Recomendaciones:

- Seguir realizando Atención Farmacéutica durante el proceso de dispensación para evitar posibles errores de medicación como el caso que se presenta.

### *Insulina*

#### Características del error

Desde el Portal de Uso Seguro de Medicamentos, a través de una oficina de farmacia perteneciente a la Red de Farmacias Centinela, hemos tenido conocimiento, de un error de administración, por parte del paciente, de la insulina utilizando plumas precargadas. Desde la oficina de farmacia detectan que el paciente no se estaba administrando correctamente la insulina, por lo que se pudo evitar, a tiempo, algún tipo de consecuencia para el paciente. El caso fue el siguiente:

- Prescriben insulina lenta a un paciente sin haber sido adiestrada correctamente en el empleo de

los dispositivos y la paciente refiere problemas a la hora de administrarse la insulina durante los primeros dos meses de tratamiento. Acude a la farmacia con el medicamento y comprobamos que no se ha administrado la insulina durante estos dos meses por no haber retirado correctamente la primera aguja. Ello ha originado un impedimento para la colocación de las agujas en todos y cada uno de los momentos en que debía de utilizar el dispositivo.

En el prospecto de las plumas precargadas con insulina, se incluye de forma detallada las instrucciones de uso para el paciente.

#### Recomendaciones:

- Durante la dispensación de estos dispositivos, es recomendable comprobar si el paciente conoce la forma de administración y si se lo está administrando correctamente.
- A pesar del adiestramiento a los pacientes en este tipo de dispositivos, es posible que surjan este tipo de errores, que se deben detectar cuanto antes. La colaboración entre diferentes ámbitos asistenciales es fundamental para su detección.
- Informar al paciente que puede consultar las instrucciones de uso en el prospecto del medicamento.

## Prolia® y Bonviva®

### Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de varias Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos de diferentes ámbitos asistenciales así como de la información sobre la dispensación en oficinas de farmacia, de posibles errores y/o incidentes de medicación con origen en la prescripción y posteriormente en la dispensación de cantidades mayores a las necesarias de los medicamentos PROLIA 60 mg SOLUCION INYECTABLE, 1 jeringa precargada de 1 ml (denosumab) y BONVIVA 150 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA, 1 comprimido (ácido ibandronico). Al tratarse de pautas especiales el error, probablemente, se produjo al seleccionar la pauta estándar en lugar de la pauta especial. Tal y como indica la ficha técnica de estos medicamentos, para el tratamiento de la osteoporosis, las dosis recomendadas son 60 mg de denosumab admi-

nistrados en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses y para el ácido ibandronico, es de un comprimido recubierto con película de 150 mg una vez al mes. Algunos casos fueron los siguientes:

- Mujer de 88 años que en receta electrónica, desde hace varios meses, tiene pautado, por error, ácido ibandronico 150 mg 1 comp cada 24 horas, pero la paciente se lo ha tomado correctamente, 1 comp al mes. En una consulta con su doctora habitual le dice que le salen muchas cajas de ac ibandronico en la farmacia, pero que ella no las coge. La doctora comprueba que la posología estaba mal puesta, pero que las dispensaciones eran correctas y lo corrige en la receta electrónica.
- La paciente solicita que se incluya en receta electrónica Prolia y, por error, se "coló" la posología 1 al día. Al cabo de un tiempo vuelve la

paciente a consulta y se comprueba que se han retirado 3 unidades de Prolia en la oficina de farmacia, una cada mes ..(se consulta la hoja de medicación y se advierte el error). La paciente, con suficiente información como para saber que no debe administrarse más que una cada 6 meses, reconoce que las tiene en casa en el frigorífico para asegurarse que tiene la medicación.

### Recomendaciones:

- Si durante la dispensación se detecta algún error en la pauta de prescripción, es importante comunicarlo para que se pueda subsanar cuanto antes.
- No dispensar cantidades mayores a las necesarias y confirmar que el paciente ha comprendido la pauta correctamente.

## CASO CLÍNICO

### Reacciones adversas a venlafaxina en metabolizador lento para CYP2D6

Antía GÓMEZ FERNÁNDEZ y Ana CASAJÚS REY

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

#### Introducción

El tratamiento farmacológico con antidepresivos, además de la terapia conductual, entre otras, es un pilar importante en el manejo del trastorno depresivo mayor (TDM) (1). En la actualidad, los médicos prescriptores pueden elegir entre una amplia gama de antidepresivos comercializados. Sin embargo, el éxito del tratamiento de este trastorno sigue siendo difícil y las diferencias interindividuales en la respuesta a los antidepresivos son frecuentes (1).

De hecho, aproximadamente la mitad de los pacientes depresivos unipolares no responden al primer intento de tratamiento (1). Además, las múltiples reacciones adversas (RAM) relacionadas con estos fármacos y la interrupción por intolerancia a los mismos también contribuyen al fracaso terapéutico. Las concentraciones séricas varían significativamente entre pacientes y pueden dar lugar a toxicidad en el caso de sobreexposición al fármaco o ineficacia en el caso de niveles subterapéuticos (1).

Muchos antidepresivos son metabolizados por citocromos P450 altamente polimórficos, incluidos CYP2D6 y CYP2C19. Se han publicado múltiples guías con recomendaciones basadas en el genotipo para la dosificación y selección de fármacos para los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (2, 3). La venlafaxina es un antidepresivo de nueva generación, inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT)-norepinefrina (NE). La venlafaxina y su principal metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina (ODV), inhiben la recaptación de 5-HT y NE, con una potencia mayor para la recaptación de 5-HT que para la de NE. Se metaboliza por CYP2D6 en su principal metabolito activo ODV y, en menor medida, por CYP3A4 en el metabolito inactivo N-desmetilvenlafaxina. El intervalo de rango terapéutico recomendado para alcanzar eficacia sin riesgo de toxicidad se sitúa entre 195 y 400 µg/L para la suma de venlafaxina y ODV, y depende principalmente de la actividad de CYP2D6. La disminución de la actividad de CYP2D6 aumenta el riesgo

de efectos secundarios (4).

A continuación, se expone un caso de depresión grave refractaria a tratamiento con venlafaxina, en el que se realizó un estudio de monitorización sérica y análisis farmacogenético en el seguimiento diagnóstico y terapéutico (4).

#### Caso clínico

Mujer de 42 años, con antecedentes de obesidad mórbida, hipertensión arterial, hipertrofia de ventrículo izquierdo con disminución de fracción de eyección del 40%, esteatohepatitis no alcohólica y depresión. Había iniciado tratamiento antidepresivo con venlafaxina 75 mg 2 meses antes, tras intento de suicidio, que se aumentó gradualmente hasta 225 mg diarios por escasa eficacia. Ahora consulta por clínica de 6 semanas de evolución consistente en fatiga progresiva, disnea, parestesias, agitación y taquicardia, además de empeoramiento de su situación mental.

Se realizó un análisis de niveles de venlafaxina y ODV, que dieron un re-

sultado de 1300 µg/L y menos de 100 µg/L, respectivamente. Asimismo, la paciente resultó portar dos alelos de pérdida completa de función para CYP2D6 (\*4/\*4) lo que se traduce en fenotipo metabolizador lento. Esta variación génica implica un mayor riesgo de RAM, ya que produce una acumulación de venlafaxina, alcanzando niveles tóxicos.

El tratamiento con venlafaxina fue retirado de manera inmediata, así como metoprolol, también metabolizado por esta vía, y que figuraba como tratamiento concomitante. No obstante, no se encontraron RAM relacionadas con este medicamento (bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, etc.). Los síntomas relacionados con la toxicidad por venlafaxina que achacaba la pa-

ciente (agitación, disnea, taquicardia) desaparecieron gradualmente.

### Discusión y conclusión

Este caso refleja la importancia del genotipado del CYP450 en combinación con la monitorización de fármacos en suero para establecer una relación entre la RAM y el metabolismo del fármaco.

La venlafaxina se metaboliza principalmente por el CYP2D6 y los individuos pueden manifestarse fenotípicamente como metabolizadores lentos, intermedios, normales o ultrarrápidos. La administración de venlafaxina a metabolizadores lentos aumenta el riesgo de acumulación del fármaco hasta concentraciones tóxicas.

El genotipado previo a la administración del fármaco probablemente habría evitado la administración de este tratamiento, pudiendo haber elegido una alternativa terapéutica equivalente (5).

La promesa de la farmacogenética mediante el estudio de la relación entre las variantes de genes y los efectos relacionados con los medicamentos reside principalmente en la posibilidad de elegir el fármaco y dosis adecuado para cada paciente. Este caso destaca la importancia y el beneficio potencial de un estudio combinado clínico y genético, previo al inicio de tratamiento, para administrar una dosis adecuada o tomar la decisión de elegir un fármaco alternativo, evitando así la toxicidad.

### REFERENCIAS

1. AEMPS. Ficha técnica Abacavir/lamivudina sandoz 600 mg/300 mg comprimidos r1. Stäuble CK, Lampert ML, Mikoteit T, Hatzinger M, Hersberger KE, Meyer Zu Schwabedissen HE. Pharmacogenetic-Guided Antidepressant Selection as an Opportunity for Interprofessional Collaboration: A Case Report. Life Basel Switz. 9 de julio de 2021;11(7):673.

2. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Clin Pharmacol Ther. Agosto de 2015;98(2):127-134.

3. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. Clin Pharmacol Ther. julio de 2017;102(1):37-44.

4. Wijnen P a. HM, Limantoro I, Drent M, Bekers O, Kuijpers PMJC, Koek GH. Depressive effect of an antidepressant: therapeutic failure of venlafaxine in a case lacking CYP2D6 activity. Ann Clin Biochem. Noviembre de 2009;46(Pt 6):527-530.

5. Eap CB, Gründer G, Baumann P, Ansemot N, Conca A, Coruble E, et al. Tools for optimising pharmacotherapy in psychiatry (therapeutic drug monitoring, molecular brain imaging and pharmacogenetic tests): focus on antidepressants. World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. octubre de 2021;22(8): 561-628.

*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. Antia Gómez Fernández, Dr. Raúl Parra Garcés, Dra. Cristina Ramos del Moral, Dr. Fabio Mejías Fernández, Dra. Lucía Cañamero García, 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](mailto:ginapaola.mejia@salud.madrid.org);  
[susana.almenara@salud.madrid.org](mailto:susana.almenara@salud.madrid.org); [antia.gomez@salud.madrid.org](mailto:antia.gomez@salud.madrid.org);  
[raulmiguel.parra@salud.madrid.org](mailto:raulmiguel.parra@salud.madrid.org); [crdelmoral@salud.madrid.org](mailto:crdelmoral@salud.madrid.org);  
[bjorgfabio.mejias@salud.madrid.org](mailto:bjorgfabio.mejias@salud.madrid.org); [lucia.canamero@salud.madrid.org](mailto:lucia.canamero@salud.madrid.org);  
[francisco.abad@salud.madrid.org](mailto:francisco.abad@salud.madrid.org); [mdolores.ochoa@salud.madrid.org](mailto:mdolores.ochoa@salud.madrid.org)



**Hospital Universitario  
de La Princesa**