



:: ÍNDICE ::

Ajuste de dosis de atomoxetina en función del genotipo de CYP2D6

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 día en un centro de salud

FARMACOGENÉTICA

- Ajuste de dosis de atomoxetina en función del genotipo de CYP2D6

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

- El adalimumab en la psoriasis, en monoterapia o en combinación con metotrexato: ensayo clínico aleatorizado

INVESTIGACIÓN

- BIFAP, la mayor base de datos española de registros médicos para investigación independiente, se integra en la red de *big data* de la Agencia Europea de Medicamentos

FARMACOVIGILANCIA

- Gabapentina: síndrome de abstinencia, dependencia y reacciones cutáneas graves
- Disponibilidad como medicamentos de los antisépticos destinados al campo quirúrgico preoperatorio y a la desinfección del punto de inyección
- Acetato de clormadinona y acetato de nomegestrol: Medidas para minimizar el riesgo de meningioma
- Levotiroxina: interacciones con pruebas de laboratorio, hipérico e IBP
- Vortioxetina – síndrome de retirada y disfunción sexual
- Nuevos riesgos con ibuprofeno

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Midazolam
- Metamizol

INFECCIONES

- Nuevo antibiótico para combatir infecciones causadas por bacterias multirresistentes

CASO CLÍNICO

- Hipersensibilidad a abacavir en portador de HLA-B*57:01

EDITORIAL

Un día en un centro de salud

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

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

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

Ángel Lancho Sánchez

Carmen Rabadán Ungo

SECRETARIA DEL SERVICIO:

María 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=135454909>

4969&language=es&pagename=HospitalLaPrince

sa%2FPPage%2FHPR1_contenidoFinal

El pasado 12 de abril viví de cerca la “Décima Jornada de Puertas Abiertas” de un Centro de Salud de Molina de Segura, en la Región de Murcia. No es la primera vez que asisto y participo en esa Jornada anual; he hecho acto de presencia en las diez Jornadas que se han celebrado. Y lo hago por tres razones: 1, el coordinador del centro, doctor Emilio Macanás, me invita cada año; 2, tengo curiosidad por conocer de cerca la vida de un centro de salud; 3, siempre me apetece ir al pueblo que me vio nacer, Molina de Segura. En el marco de la Jornada se edita una revista monográfica sobre un tema, este año sobre el inquietante aumento de los problemas psiquiátricos en los adolescentes.

Como en ocasiones anteriores, la Jornada discurrió con un conjunto de charlas dirigidas a jóvenes estudiantes de ESO y Bachillerato, que acudieron al Centro procedentes de colegios e institutos, acompañados de sus profesores. Me impresionó particularmente una charla impartida por tres ex adictos al alcohol, pertenecientes a la Asociación de Alcohólicos Anónimos de Murcia. Contaron sus impactantes historias en toda su crudeza que, es seguro, impresionaron a los estudiantes quinceañeros que les escuchaban. Es fácil caer en la adicción casi insensiblemente, y muy complicado salir de ella, aunque se puede, vinieron a concluir los tres ponentes de aquella singular “lección de vida” para adolescentes. Aquellas tres narraciones tan crudas me recordaban la magistral película de 1962 “Días de vino y rosas”, que cuenta la destrucción de una pareja por el alcohol. Interpretada magistralmente por Jack Lemmor y Lee Remick, la película es un estudio sobre lo destructivas que pueden ser las adicciones en la vida moderna.

También me sedujo la charla de un psiquiatra, Luis Valenciano, cuyo estilo pedagógico era harto didáctico: preguntaba a los jóvenes bachilleres por actitudes y circunstancias que nos ayudan a vivir, como tener objetivos, la religión, aficiones, lecturas, juegos, relaciones sociales, deportes, cultura. En cada aportación de los alumnos analizaba las palabras desde una perspectiva vital, la alegría de vivir, la vida que nos puede dar y nos da tantas oportunidades.

A aquellos adolescentes de mi pueblo les conté yo una especie de “Viaje a Ítaca”, que narrara el poeta griego Constantino Cavafis a principios del siglo XX. Me referí a la naturaleza de la práctica científica y a la maravilla de viajar por todo el mundo para visitar otros centros de investigación, asistir a congresos y conocer a otros científicos y culturas: <<Cuando emprendas tú viaje a Ítaca / pide que el camino sea largo, / lleno de aventuras, lleno de experiencias... / Ten siempre a Ítaca en tu mente. / Llegar allí es tu destino. / Mas no apresures nunca el viaje. / Mejor que dure muchos años / y atracar, viejo ya, en la isla, / enriquecido de cuanto ganaste en el / camino / sin aguardar a que Ítaca te enriquezca... / Así, sabio como te has vuelto, con tanta / experiencia, / entenderás ya qué significan las Ítacas.>>

El programa de la Jornada incluyó otras charlas varias sobre temas pertinentes para los muchos jóvenes que aquel día visitaron el Centro de Salud como la dedicada a “Jóvenes y redes sociales, una mirada más sana” (psicóloga Carmen Tárraga); “Virtualidad sana en la adolescencia, una oportunidad de cambio” (psiquiatras María Pérez García y Victoria Valcárcel; psicóloga Isabel María García Cuenca); “Taller de autocontrol, mindfulness” (psicólogo Pedro Moreno); “Deporte y sus beneficios” (enfermera comunitaria Asunción Hurtado); “Prevención de conductas adictivas para jóvenes, bienestar emocional” (psicóloga Nuria García Fernández y psicopedagoga Isabel Contreras); “Más allá del Bullying” (Alejandro Bernal, portavoz de AMER) y otros talleres y actividades.

En el recinto exterior se instalaron varios espacios (“Foro Socio-Sanitario”) dedicados a todas las asociaciones y entidades de Molina de Segura, relacionadas con la salud, los ciudadanos y su Centro de Salud: Afesmo (Asociación de Familiares y Personas con Enfermedad Mental de Molina), Sol (Asociación Murciana de Rehabilitación Psicosocial), AECC (Contra el Cáncer, Molina de Segura), AMER (Asociación de Molinenses de Enfermedades Raras), Afad (Asociación de Alzheimer), Apanol (Asociación de Rehabilitación)...

La Revista, que en cada Jornada se edita y apoya la Fundación Teófilo Hernando, portaba en su portada la frase “Mente Sana, Vida Plena”; la imagen de la portada es muy original, con una cabeza femenina rota, que retrata con singularidad y belleza

el problema de la salud mental juvenil trastornada. En la introducción al número especial de la revista del Centro de Salud, el coordinador doctor Emilio Macanás Pérez resume el problema con las siguientes reflexiones:

<<La consulta del día a día, los comentarios con el resto de compañeros, las reuniones médicas y demás, nos permite hacernos una idea del panorama sanitario de la población a la que atendemos. Ya desde hace tiempo, la SALUD MENTAL, viene ocupando un capítulo relevante en el entorno: nuestros pacientes sufren problemas de salud mental por encima de lo que debería ser normal: incremento de autolesiones en niños, elevación preocupante de intentos de autolisis y/o de suicidios consumados, numerosos episodios depresivos, trastornos adaptativos y un largo etc nos dan una idea de hasta dónde llega el alcance.

Todo el panorama descrito nos hace plantearnos dos vertientes importantes; de un lado preguntarnos que está pasando en nuestra sociedad, que ocurre con nuestros jóvenes y de otra parte, que medidas deberíamos tomar para afrontar esta auténtica pandemia.

La situación social actual se ha ido moldeando por una serie de circunstancias hasta llegar a una marcada INTOLERANCIA A LA FRUSTACIÓN. La expansión de las redes sociales, en todas sus variantes facilitadas por los dispositivos móviles y el abuso nocivo que de ellas se hace, el aislamiento social secundario que tuvo su clímax en la etapa COVID, y la soledad forzada en muchos casos, secundaria a ese aislamiento, han ido abonando el

terreno y facilitado la diseminación de los problemas mentales. El panorama actual es preocupante y ha hecho saltar las alarmas a todos los niveles.

Afortunadamente las propuestas de abordaje de este tipo de patologías son abundantes. Se han diseñado todo tipo de protocolos, algunos que ofrecen atención ya desde las primeras fases del problema y otros que inciden en etapas más avanzadas, contando además con los auténticos profesionales de la salud mental, psiquiatras y psicólogos, de ayuda incuestionable.

Pero debemos ir aún más lejos, llegar si es posible hasta los orígenes mismos de los problemas. Empezar por los más pequeños y principalmente los que pertenecen a las clases sociales más excluidas y aquí entra la pediatría cribando a estos pacientes y facilitando su derivación a Salud Mental Infanto-Juvenil, afrontar los primeros retos. En un segundo apartado nuestra juventud, a la que debemos concienciar, informar y formar de todas las medidas a tener en cuenta tanto para prevenir como para detectar lo más precozmente posible los problemas. Y no olvidamos a otro sector especialmente vulnerable, que se ha visto tremendamente afectado con la pandemia, y que se trata de nuestros mayores, que merecen un capítulo especial de nuestra atención.

Todo ello no sería posible sin una coordinación meditada de todos los estamentos sociosanitarios: escuelas, institutos, centros de salud, centros de salud mental, ayuntamientos y hospitales. Todos ellos necesarios para asentar las bases de una salud mental plena.>>

Ignoro cuantos centros de salud de España se plantean la celebración de una jornada de puertas abiertas como la que ha celebrado el Centro de Salud que dirige el doctor Emilio Macanás. En este Centro y en sus consultorios de La Alcayna y el Fenazar trabajan 23 médicos de familia, 7 pediatras, 19 enfermeras, 2 matronas, 2 fisioterapeutas, 4 auxiliares de enfermería y 13 administrativos. Parece una plantilla abultada, pero, sin embargo, el doctor Macanás, siempre me dice que están hasta arriba de trabajo. La misma información recibo de médicos de familia, amigos que trabajan en centros de salud de Madrid u otras regiones. La medicina de familia, aquel médico de antaño que conocía la trayectoria de abuelos, padres, hijos y nietos de cada familia, se ha desvanecido. El sistema burocrático, tecnológico y masificado se la ha tragado. Sin embargo, en mi visita de cada año al Centro del doctor Macanás y sus 70 colaboradores, percibo un ambiente de inquietud y optimismo por la práctica médica en el sentido neohipocrático de la excelente práctica médica de algunos centros, caso del Molina de Segura. Quizás hacen falta muchas más jornadas de puertas abiertas no solo en los centros de salud sino también en los hospitales de toda España. Enhorabuena, doctor Macanás y colaboradores: son ustedes un ejemplo para todos.

Antonio G. GARCÍA
Médico y farmacólogo clínico

FARMACOGENÉTICA

Ajuste de dosis de atomoxetina en función del genotipo de CYP2D6

Ángela PUCHE CANDEL¹ y Andrea RODRÍGUEZ LÓPEZ²

¹Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.

²Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

En este trabajo se recopila la información de la guía clínica del CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) acerca del ajuste de dosis de atomoxetina en función del genotipo de CYP2D6 (1).

La atomoxetina es un fármaco no estimulante que se utiliza para tratar

el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Actúa como un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de noradrenalina. A diferencia de los fármacos estimulantes, la atomoxetina tiene un efecto clínico tardío y suele tardar entre 2 y 4 semanas hasta que se observa un efecto completo sobre los síntomas (1).

Este fármaco se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral, alcanzando la concentración plasmática máxima (C_{max}) media aproximadamente de 1 a 2 horas después de la administración. Se distribuye ampliamente y se une en gran proporción (98%) a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina.

Sufre la biotransformación principalmente a través del sistema enzimático citocromo P450 2D6 (CYP2D6), cuyos polimorfismos determinan diferentes fenotipos metabolizadores, afectando así a la eficacia y seguridad del fármaco. Su vida media de eliminación tras administración oral es de 5.2 horas en metabolizadores normales y de 21.6 horas en metabolizadores lentos (2). Se excreta principalmente como el O-glucurónido de la 4-hidroxiatomoxetina, mayoritariamente en la orina. Su farmacocinética es lineal en el rango de dosis estudiado en metabolizadores tanto rápidos como lentos (3).

Se trata de un compuesto activo, que es metabolizado por CYP2D6 a un metabolito activo, el 4-hidroxiatomoxetina, el cual es equipotente a la atomoxetina, aunque circula en plasma a concentraciones mucho menores; este metabolito se metaboliza rápidamente al glucurónido inactivo 4-hidroxiatomoxetina-O-glucurónido. En menor medida, la atomoxetina también es metabolizada por CYP2C19 a N-desmetilatomoxetina (menor actividad farmacológica comparada con atomoxetina), que posteriormente se metaboliza a través de CYP2D6 a N-desmetil-4-hidroxiatomoxetina (1, 4).

Entre los efectos secundarios comunes relacionados con la dosis de atomoxetina que se producen con mayor frecuencia se incluyen sequedad de boca, visión borrosa, trastornos del sueño, disminución del peso o del apetito, estreñimiento, depresión, temblor, sensación de nerviosismo, exorciación, sequedad ocular o conjuntivitis, síncope, retención urinaria, disfunción sexual, hiperhidrosis, frialdad periférica y elevación de la presión arterial (1,3).

Gen CYP2D6

CYP2D6 es un gen altamente polimórfico, con más de 160 variantes y subvariantes alélicas identificadas. Los alelos de CYP2D6 se han estudiado ampliamente en múltiples grupos geográficos, raciales y étnicamente diversos, observándose diferencias significativas en las frecuencias alélicas (5). Los alelos notificados con mayor frecuencia se clasifican en los siguientes grupos funcionales: función normal (CYP2D6*1, *2 y *35), reducción de función (CYP2D6*9, *10, *17, *29 y *41) y pérdida completa de función (CYP2D6*3, *4, *5 y *6).

Debido a que CYP2D6 está sujeto a delecciones y duplicaciones o multiplicaciones genéticas, también es importante informar del número de copias (CNVs). CYP2D6*5 representa una de-

lección génica, mientras que las duplicaciones y multiplicaciones del gen se indican con "xN", donde N representa el número de copias. Los alelos portadores de dos o más copias del gen con función normal se clasifican como alelos de función aumentada (6).

La combinación de alelos determina el diplotipo de un paciente. A cada grupo funcional se le asigna una actividad global (AS, "Activity Score") de 0 a 1. Si un alelo contiene varias copias de un gen funcional, el valor se multiplica por el número de copias presentes. Esta actividad global se traduce en un sistema estandarizado de clasificación de fenotipos: metabolizadores lentos (PM), AS=0; metabolizadores intermedios (IM), AS=0,5; metabolizadores normales (NM), AS=1-2; y metabolizadores ultrarrápidos (UM), AS>2, según esta guía del CPIC. Sin embargo, debido a la actualización de la AS de los alelos CYP2D6*10 y *41 (AS=0,25), la AS asociada a cada fenotipo metabolizador ha cambiado levemente: PM, AS=0; IM, AS=0,25-1; NM, AS=1,25-2,25; y UM, AS>2,25 (5,7).

Relación entre la variabilidad genética y fenotípica: farmacocinética y respuesta/toxicidad de la atomoxetina

Existe una fuerte asociación entre el genotipo CYP2D6 y la variabilidad farmacocinética de la atomoxetina. La exposición a la atomoxetina es, por término medio, 10 veces superior en los PM que en los no PM para CYP2D6. El alelo CYP2D6 de función reducida más estudiado en el contexto de la atomoxetina es la variante CYP2D6*10. Los individuos con dos alelos CYP2D6*10 presentan una mayor exposición a la atomoxetina, en comparación con los individuos que contienen al menos un alelo de función normal, y estos últimos, mayor exposición al fármaco que aquellos portadores de dos alelos plenamente funcionales.

Por otro lado, la probabilidad de respuesta favorable al tratamiento y los efectos secundarios son mayores en los pacientes PM para CYP2D6 que en el resto, lo que probablemente se deba a una mayor exposición al fármaco.

El parámetro farmacocinético más estudiado de la atomoxetina (C_{max}) relaciona las concentraciones plasmáticas del fármaco con la reducción de los síntomas del TDAH. Debido a esta evidencia, la recomendación terapéutica para cada fenotipo de CYP2D6 también incluye una guía para el análisis de la concentración plasmática del fármaco, como método para estimar

la exposición a la atomoxetina. Estos valores de referencia proceden de las Guías de Consenso para la Monitorización Terapéutica de Fármacos en Neuropsicofarmacología y pretenden orientar al clínico en caso de que la respuesta del paciente a la atomoxetina sea inadecuada (8).

Recomendaciones terapéuticas

Aunque no se utiliza de forma rutinaria, los pacientes pueden beneficiarse de una comprobación de la exposición a atomoxetina en un único momento para guiar el tratamiento. Las concentraciones de comprobación de la exposición entre 200 y 1000 ng/mL generalmente se consideran "terapéuticas". Sin embargo, para los individuos con comorbilidades puede estar justificado un objetivo de exposición más alto.

Basándose en el conocimiento farmacocinético de que los fenotipos del metabolismo de CYP2D6 influyen en la concentración máxima y en la semivida de la atomoxetina, se propone que los clínicos prescriptores consideren la medida de las concentraciones máximas 1-2 horas después de la dosificación en UM, NM e IM para CYP2D6 conocidos con alta actividad (AS=1 con ausencia del alelo CYP2D6*10); y de 2 a 4 horas después de la dosificación en IM para CYP2D6 con baja actividad (AS=0,25), en IM con AS=1 cuando el alelo CYP2D6*10 está presente y en PM. Las recomendaciones terapéuticas, según el fenotipo metabolizador, están recogidas en la tabla 1 (niños) y en la tabla 2 (adultos).

Otras consideraciones

Los individuos que toman atomoxetina junto con un inhibidor fuerte del CYP2D6 (por ejemplo, bupropión, fluoxetina y paroxetina) pueden experimentar concentraciones superiores a las esperadas en función de su genotipo CYP2D6 a través de un proceso conocido como fenocversión. Esto se ha descrito para la paroxetina y la fluoxetina en metabolizadores no PM que toman atomoxetina. Durante el tiempo que dura la fenocversión, el individuo se parece fenotípicamente a un PM para CYP2D6 independientemente del genotipo.

Beneficios y riesgos para el paciente

El beneficio potencial de utilizar el genotipo CYP2D6 de un individuo para guiar la dosificación de atomoxetina es que los clínicos pueden ser alertados de los individuos que tienen más probabilidades de fracasar en el tratamiento a dosis estándar (NM o UM)

o de tener un mayor riesgo de efectos adversos (PM). La FDA y la AEMPS recomiendan dosis de atomoxetina de hasta 100 mg/día en adultos o 1,2 mg/kg/día en niños. Esta guía propone que los UM y los NM para CYP2D6 pueden necesitar dosis superiores a las recomendadas para alcanzar concentraciones asociadas con la respuesta clínica, basándose en las bajas concentraciones pico de atomoxetina (<200 ng/mL).

Además, la actividad intrínseca del CYP2D6 de un individuo también puede verse afectada por otros factores, como la epigenética, la dieta, las comorbilidades u otros fármacos. Cualquiera de estos factores, incluyendo la medicación concomitante con inhibidores de CYP2D6, se reflejaría a través de la monitorización terapéutica de atomoxetina.

El Servicio de Farmacología Clínica de nuestro hospital realiza un perfil far-

macogenético de neuropsiquiatría, en el cual se realiza la determinación del genotipo de CYP2D6, obteniéndose un informe con todas las recomendaciones explicadas en este trabajo, así como para otros fármacos interesantes en pacientes de esta especialidad, como pueden ser: los antidepresivos tricíclicos, los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, el aripiprazol, el haloperidol, la risperidona o el siponimod.

Tabla 1. Recomendaciones clínicas en niños para el ajuste de dosis de atomoxetina basadas en el genotipo y fenotipo de CYP2D6.

Fenotipo	AS	Implicación	Recomendación terapéutica en niños
UM	>2.25	Según los escasos datos disponibles sobre UM para CYP2D6 que toman atomoxetina, es poco probable que los UM alcancen concentraciones séricas adecuadas para el efecto deseado con una dosis estándar.	Iniciar con una dosis de 0,5 mg/kg/día y aumentar a 1,2 mg/kg/día al cabo de 3 días. Si no hay respuesta clínica y en ausencia de efectos adversos después de 2 semanas, considerar medir la concentración plasmática máxima (1-2 horas después de la administración de la dosis). Si es <200 ng/mL, considerar un aumento proporcional de la dosis hasta aproximarse a 400 ng/mL.
NM	1.25-2.25	Los NM de la atomoxetina tienen una menor probabilidad de respuesta en comparación con los PM. Esto se asocia con una mayor interrupción por falta de eficacia.	Iniciar con una dosis de 0,5 mg/kg/día y aumentar a 1,2 mg/kg/día al cabo de 3 días. Si no hay respuesta clínica y en ausencia de efectos adversos después de 2 semanas, considerar medir la concentración plasmática máxima (1-2 horas después de la administración de la dosis). Si es <200 ng/mL, considerar un aumento proporcional de la dosis hasta aproximarse a 400 ng/mL.
IM con ausencia del alelo *10	1	Posiblemente concentraciones mayores de atomoxetina en comparación con NM, pero con una importancia clínica cuestionable. Pueden tener mayor riesgo de interrupción en comparación con los PM.	Iniciar con una dosis de 0,5 mg/kg/día y aumentar a 1,2 mg/kg/día al cabo de 3 días. Si no hay respuesta clínica y en ausencia de efectos adversos después de 2 semanas, considerar medir la concentración plasmática máxima (1-2 horas después de la administración de la dosis). Si es <200 ng/mL, considerar un aumento proporcional de la dosis hasta aproximarse a 400 ng/mL.
IM con alelo *10	1	Metabolismo del fármaco disminuido y concentraciones más elevadas de atomoxetina en comparación con NM. Pueden presentar un mayor riesgo de interrupción en comparación con los PM.	Iniciar con una dosis de 0,5 mg/kg/día y si no hay respuesta clínica y en ausencia de efectos adversos después de 2 semanas, considerar la medida de la concentración plasmática 2-4 horas después de la dosificación. Si la respuesta es inadecuada y la concentración es <200 ng/mL, considerar un aumento proporcional de la dosis hasta aproximarse a 400 ng/mL. Si se presentan efectos secundarios inaceptables en cualquier momento, considerar una reducción de la dosis.
IM	0.25-0.75		
PM	0	Una disminución significativa del metabolismo de atomoxetina puede dar lugar a mayores concentraciones en comparación con los no PM, lo cual puede aumentar la aparición de efectos secundarios, pero también una mayor mejoría de los síntomas del TDAH en comparación con los no PM.	Iniciar con una dosis de 0,5 mg/kg/día y si no hay respuesta clínica y en ausencia de efectos adversos después de 2 semanas, considerar medir la concentración plasmática 4 horas después de la dosis. Si la respuesta es inadecuada y la concentración es <200 ng/mL, considerar un aumento proporcional de la dosis para una concentración cercana a 400 ng/mL. Si se presentan efectos secundarios inaceptables en cualquier momento, considerar una reducción de la dosis. El estado PM se asocia a una menor dosis final en comparación con los no PM.

AS: Actividad Global; UM: Metabolizador ultrarrápido; NM: Metabolizador normal; IM: Metabolizador intermedio; PM: Metabolizador lento.

Tabla 2. Recomendaciones clínicas en adultos para el ajuste de dosis de atomoxetina basadas en el genotipo y fenotipo de CYP2D6.

Fenotipo	AS	Implicación	Recomendación terapéutica en adultos
UM	>2.25	Según los escasos datos disponibles sobre UM para CYP2D6 que toman atomoxetina, es poco probable que los UM alcancen concentraciones séricas adecuadas para el efecto deseado con una dosis estándar.	Iniciar con una dosis de 40 mg/día y aumentar a 80 mg/día después de 3 días. Si no se observa respuesta clínica y en ausencia de efectos adversos después de 2 semanas, considerar aumentar la dosis a 100 mg/día. Si no se observa respuesta clínica después de 2 semanas, considerar la medida de la concentración plasmática máxima (1-2 horas después de la administración de la dosis). Si <200 ng/mL, considerar un aumento proporcional de la dosis hasta aproximarse a 400 ng/mL. Pueden ser necesarias dosis >100 mg/día para alcanzar las concentraciones terapéuticas.
NM	1.25-2.25	Los NM de la atomoxetina tienen una menor probabilidad de respuesta en comparación con los PM. Esto se asocia con una mayor interrupción por falta de eficacia.	Iniciar con una dosis de 40 mg/día y aumentar a 80 mg/día después de 3 días. Si no se observa respuesta clínica y en ausencia de efectos adversos después de 2 semanas, considerar aumentar la dosis a 100 mg/día. Si no se observa respuesta clínica después de 2 semanas, considerar la medida de la concentración plasmática máxima (1-2 horas después de la administración de la dosis). Si <200 ng/mL, considerar un aumento proporcional de la dosis hasta aproximarse a 400 ng/mL. Pueden ser necesarias dosis >100 mg/día para alcanzar las concentraciones terapéuticas.
IM con ausencia del alelo *10	1	Posiblemente concentraciones mayores de atomoxetina en comparación con NM, pero con una importancia clínica cuestionable. Pueden tener mayor riesgo de interrupción en comparación con los PM.	Iniciar con una dosis de 40 mg/día y aumentar a 80 mg/día después de 3 días. Si no se observa respuesta clínica y en ausencia de efectos adversos después de 2 semanas, considerar aumentar la dosis a 100 mg/día. Si no se observa respuesta clínica después de 2 semanas, considerar la medida de la concentración plasmática máxima (1-2 horas después de la administración de la dosis). Si <200 ng/mL, considerar un aumento proporcional de la dosis hasta aproximarse a 400 ng/mL. Pueden ser necesarias dosis >100 mg/día para alcanzar las concentraciones terapéuticas.
IM con alelo *10	1	Metabolismo del fármaco disminuido y concentraciones más elevadas de atomoxetina en comparación con NM. Pueden presentar un mayor riesgo de interrupción en comparación con los PM.	Iniciar con una dosis de 40 mg/día y si no hay respuesta clínica y en ausencia de efectos adversos después de 2 semanas, aumentar la dosis a 80 mg/día. Si la respuesta es inadecuada después de 2 semanas considerar la obtención de la concentración plasmática 2-4 horas después de la dosificación. Si la concentración es <200 ng/mL, considerar un aumento proporcional de la dosis para alcanzar una concentración que se aproxime a 400 ng/mL. Si se presentan efectos secundarios inaceptables en cualquier momento, considerar una reducción de la dosis.
IM	0.25-0.75		
PM	0	Una disminución significativa del metabolismo de atomoxetina puede dar lugar a mayores concentraciones en comparación con los no PM, lo cual puede aumentar la aparición de efectos secundarios, pero también una mayor mejoría de los síntomas del TDAH en comparación con los no PM.	Iniciar con una dosis de 40 mg/día y si no hay respuesta clínica y en ausencia de acontecimientos adversos después de 2 semanas, aumentar la dosis a 80 mg/día. Si la respuesta es inadecuada después de 2 semanas, considerar la obtención de la concentración plasmática 2-4 horas después de la dosificación. Si la concentración es <200 ng/mL, considerar un aumento proporcional de la dosis para alcanzar una concentración que se aproxime a 400 ng/mL. Si se presentan efectos secundarios inaceptables en cualquier momento, considerar una reducción de la dosis. El estado PM se asocia a una menor dosis final en comparación con los no PM.

AS: Actividad Global; UM: Metabolizador ultrarrápido; NM: Metabolizador normal; IM: Metabolizador intermedio; PM: Metabolizador lento.

REFERENCIAS

1. Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, Nurmi EL, Mueller DJ, Dinh JC, Gaedigk A, Klein TE, Caudle KE, McCracken JT, de Leon J, Leeder JS. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Cytochrome P450 (CYP)2D6 Genotype and Atomoxetine Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 106 (1): 94-102. doi: 10.1002/cpt.1409.
2. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(6):571-90. doi: 10.2165/00003088-200544060-00002. PMID: 15910008.
3. Ficha técnica atomoxetina de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82386/FT_82386.html
4. Ruta metabólica atomoxetina PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA166160830>
5. Tablas de información específicas de genes PharmGKB. Gene-specific Information Tables for CYP2D6 (pharmgkb.org)
6. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, Bishop JR, Kharasch ED, Skaar TC, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Caudle KE, Stingl JC. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102 (1): 37-44. doi: 10.1002/cpt.597.
7. Base de datos PharmVar. <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>
8. López-Jaramillo C, Díaz-Zuluaga A, de Leon J, Schoretsanitis G, Paulzen M, Unterecker S, Schwarz M, et al. Guía de consenso de expertos para la monitorización terapéutica de drogas en neuropsicofarmacología. *Psiquiatría Biológica.* 2020; 27(3): 83-95. doi:10.1016/j.psiq.2020.07.003.

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

El adalimumab en la psoriasis, en monoterapia o en combinación con metotrexato: ensayo clínico aleatorizado

María MARTÍNEZ SENDINO
 Facultad de Medicina, Hospital Universitario de la Princesa,
 Universidad Autónoma de Madrid

van Huizen AM, van der Kraaij GE, Busard CI, et al. Adalimumab combined with methotrexate versus adalimumab monotherapy in psoriasis: Three-year follow-up data of a single-blind randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023; 37 (9):1815-24.

Introducción

El adalimumab (ADL, fármaco anti-TNF) es una de las terapias biológicas más utilizadas actualmente para el tratamiento de la psoriasis en placas. Sin embargo, se ha comprobado que el organismo es capaz de generar anticuerpos anti-ADL que favorecen una pérdida de eficacia del fármaco para los pacientes. Al mismo tiempo, en pacientes reumatológicos tratados con metotrexato (MTX) se ha visto una reducción de la formación de estos anticuerpos anti-ADL, mientras se mantenía una mejoría tanto de la enfermedad reumatológica como de la psoriasis (1).

En un estudio de casos y controles y dos estudios observacionales de cohortes ya realizados se obtuvieron como resultados en los pacientes tratados con la combinación ADL+MTX un aumento de la calidad de vida, una mejoría de la eficacia de ADL con un índice PASI más elevado y un crecimiento de la satisfacción de los pacientes con respecto al tratamiento (2).

En los resultados del primer año de un ensayo clínico aleatorizado donde se compararon las dos terapias (monoterapia de ADL y la terapia combinada ADL+MTX) se demostró que los pacientes con el tratamiento en combinación ADL+MTX tenían una concentración menor de anticuerpos

anti-ADL con respecto a los pacientes tratados con monoterapia de ADL (grupo de ADL 60% vs. grupo de ADL+MTX 22.6%; $p < 0.01$) (1).

Hacen falta todavía más ensayos clínicos aleatorizados que aporten más datos acerca la eficacia y la seguridad de la terapia combinada ADL+MTX comparada con la monoterapia de adalimumab. Es por ello que se ha realizado este estudio en el que se pretende valorar la efectividad, la seguridad, la farmacocinética y la inmunogenicidad del ADL combinado con el MTX comparado con el ADL en monoterapia en un seguimiento de 145 semanas (1).

MÉTODOS

Diseño del estudio:

Este estudio pragmático, simple ciego, de duración de 3 años ha sido llevado a cabo en 5 centros europeos y registrado en el Registro Nacional de Ensayos Clínicos de Países Bajos. Se recogieron un total de 114 pacientes entre marzo de 2014 y noviembre de 2017, de los cuales solamente 66 fueron aleatorizados en dos grupos por no cumplir el resto los criterios de inclusión o por negarse a participar (33 para la terapia combinada ADL+MTX y 33 para la monoterapia ADL). Después de la semana 49 de seguimiento continuaron 37 pacientes, ya que hubo 19

que fueron tratados con otra terapia, 2 no continuaron por debutar con cirrosis, se perdió el seguimiento de otros 4 y hubo 4 que retiraron el consentimiento. Los datos fueron recogidos cada 12 semanas durante las 145 semanas que duró el estudio, donde los investigadores evaluaron el PASI alcanzado y, junto con el paciente, valoraron las reacciones adversas acontecidas, su relevancia y la relación que tenían con la terapia del ensayo clínico.

Pautas de tratamiento durante el estudio:

En el ensayo clínico la pauta de ADL continuó su posología estándar (40 mg cada 2 semanas). El MTX se dio a los pacientes vía oral (10 mg/semana o 7,5 mg/semana si había toxicidad leve asociada), seguido de 5 mg de ácido fólico 24 horas después de la administración de MTX. Durante el seguimiento y para favorecer el pragmatismo del estudio se permitió la interrupción si era necesaria de ADL o de MTX.

Variables:

El resultado primario del ensayo clínico fue la persistencia del tratamiento con ADL durante el primer año. Más tarde se comprobó la misma persistencia después del segundo y tercer año. Otros resultados secundarios fueron el porcentaje de pacientes que alcanzó

PASI75 y PASI90, el porcentaje de pacientes que alcanzó IGA (Investigator Global Assessment) 0/1 y PGA (Patient Global Assessment) 0/1, un aumento del índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI), un cambio significativo en el Skindex-29 y la proporción de pacientes que alcanzó el objetivo de tratamiento de Mrowietz et al. (PASI ≥ 75 or PASI ≥ 50 <75 y DLQI ≤ 5).

En cuanto a la farmacocinética valorada en el ensayo clínico, se midió la concentración de ADL y anticuerpos anti-ADL séricos utilizando un radioinmunoensayo y la técnica ELISA. Se estableció como límite el valor de 12 AU/mL en suero, donde un resultado <12 AU/mL significa no tener Ac-anti-ADL y >12 AU/mL implica sí tener Ac-anti-ADL.

Análisis estadístico:

Se utilizó estadística descriptiva, analizando a los pacientes en función del tratamiento que les correspondía según el grupo en el que estaban asignados. Para dar un reflejo más preciso de la realidad, se utilizaron los datos obtenidos de cada paciente en la última visita antes de que decidiera abandonar el estudio para dejar constancia de la situación real en la que decidió no continuar con el ensayo clínico.

Se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier para medir la persistencia del ADL, poniendo en valor el abandono de este fármaco y teniendo en cuenta los que abandonaban el estudio por la pérdida de efectividad. No se tuvieron en cuenta para el estudio los pacientes que no cumplieron el protocolo al añadir terapia concomitante al ADL o ADL+MTX o al interrumpir el tratamiento con ADL durante más de 2 semanas.

RESULTADOS

A partir de la semana 49 continuaban en el estudio 37 pacientes: 17 de ellos en el grupo de ADL y 20 en el grupo ADL+MTX, de los cuales siguieron con los dos fármacos 13 de ellos.

Persistencia del fármaco:

Si comparamos el grupo de monoterapia con la terapia combinada, esta segunda muestra una persistencia mayor representada en la curva de Kaplan-Meier que no fue significativa (semana 109: 54.8% vs. 41.4%; $p=0.326$, semana 145: 51.6% vs. 41.4%; $p=0.464$), donde también se valoró a los pacientes que habían detenido el tratamiento por la pérdida de efectividad.

Efectividad:

Para el análisis descriptivo de la efectividad se han conseguido resultados para la semana 109 y en la semana 145 de observación, donde se observó que la reducción media de PASI en el grupo de ADL en monoterapia fue de 8.2 en la semana 109 y de 8,5 en la semana 145, mientras que en la terapia combinada ADL+MTX fue de 11.0 y 11.9 respectivamente. En el grupo de ADL se consiguió en un 50% de los pacientes una reducción de PASI75 y en el grupo ADL+MTX se alcanzó un 82.3% en la semana 109 de observación del ensayo clínico. Después de la semana 145 se alcanzó un PASI75 en 31.2% en el primer grupo y de 50% en el segundo.

Calidad de vida:

El aumento del DLQI en la semana 109 fue de 8.5 (± 6.5) en el grupo ADL y de 10.4 (± 7.41) en el grupo ADL+MTX. En cuanto al Skindex-29 en la semana 109, fue del 27.5 en el grupo ADL y de 32.4 en el grupo ADL+MTX, mientras que en la semana 145 fue de 32.5 (± 20.1) y de 33.2 (± 27.7) respectivamente. En cuanto a los pacientes que abandonaron el estudio, se obtuvieron los datos de 7.4 (± 7.0) en el grupo ADL y de 6.9 (± 7.4) en el grupo ADL+MTX, que son comparables para la variable de DLQI de los pacientes que terminaron el estudio y fueron observados en la semana 109 y la semana 145. Al mismo tiempo, el Skindex-29 en el grupo que abandonó el ensayo es más reducido comparado con esta reducción en la semana 109 y la semana 145 (22.5 vs. 25.2 para el grupo ADL y el grupo ADL+MTX, respectivamente).

Farmacocinética:

En el grupo ADL, 4 de los 12 pacientes que permanecieron en el ensayo clínico mostraron anticuerpos anti-ADL en algún momento del estudio. 3 de ellos comenzaron a tratarse con MTX. Uno de los 3 mantuvo niveles de ADL durante la observación, otro de ellos tuvo un descenso de niveles en el periodo entre la semana 37 y la semana 85 y el tercero tuvo anticuerpos-anti-ADL hasta la semana 109. Tras el inicio de MTX no se detectaron más anticuerpos anti-ADL y los niveles de ADL en suero aumentaron a >3.2.

En el grupo ADL+MTX, 3 de los 13 pacientes que continuaron durante todo el ensayo clínico tuvieron en algún momento del estudio anticuerpos anti-ADL. Hubo un paciente con formación intermitente de anticuerpos anti-ADL con una presencia insuficiente de

niveles séricos de ADL. Otro paciente perteneciente al grupo ADL+MTX dejó el tratamiento con MTX y desarrolló anticuerpos anti-ADL en las semanas 133 y 145, al mismo tiempo que los niveles de ADL en suero descendían a <3.2.

Seguridad:

Se observaron más reacciones adversas en el grupo de la terapia combinada ADL+MTX que en el de la monoterapia. 4 acontecimientos adversos graves ocurrieron durante el ensayo clínico: 1 tuvo lugar en el grupo de la monoterapia y los otros 3 en el grupo de ADL+MTX. 3 de esas reacciones adversas requirieron cirugía y la cuarta derivó en la muerte del paciente, que contaba con comorbilidades cardiovasculares. No se estableció relación entre los fármacos del ensayo clínico y esos cuatro acontecimientos adversos graves.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio prospectivo a largo plazo que valora la comparación de la efectividad, la farmacocinética, la inmunogenicidad y la persistencia del tratamiento con ADL o ADL+MTX en los pacientes con psoriasis. Existe una tendencia de una mejor supervivencia global del ADL+MTX frente a ADL que no es significativa, posiblemente por el pequeño tamaño muestral.

Muchos pacientes en el grupo ADL+MTX manifestaron reacciones adversas y por ello abandonaron el tratamiento, ya fuera el ADL o el MTX. En la semana 145 únicamente 7/13 pacientes estaban siendo tratados con el MTX. Así como se ha demostrado en otros estudios que la combinación de ADL con un inmunosupresor no tiene mayor eficacia que el ADL en monoterapia para enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn, sí se ha comprobado que en el caso de la artritis reumatoide la terapia combinada de ADL+MTX sí demuestra mayor efectividad que la monoterapia, factor que puede estar causado por el tamaño muestral o la fisiopatología diferente entre ambas enfermedades.

Durante el primer año del ensayo clínico no hubo ningún acontecimiento adverso grave, pero entre la semana 49 y 145 se notificaron acontecimientos adversos graves, aunque no estaban relacionados con el tratamiento. Entre las reacciones adversas predominaban las infecciones respiratorias y la alteración de enzimas hepáticas. 6 pacientes llegaron a abandonar el estudio entre el segundo y tercer año

por las reacciones adversas en el grupo de la terapia combinada ADL+MTX (neuropatía y linfocitosis B monoclonal, ambas por el MTX), mientras que no hubo ningún abandono por este motivo en el grupo de la monoterapia.

En el ensayo clínico se desarrollaron anticuerpos anti-ADL en ambos grupos, comprobándose así también que con la existencia de anticuerpos anti-ADL se reducen los niveles del fármaco ADL en suero. Estos resultados concuerdan con la hipótesis planteada al inicio de la investigación de que la

presencia de anticuerpos-anti-ADL reducen los niveles de ADL en suero del paciente, lo que apoya la idea de un aumento de efectividad, de calidad de vida y de satisfacción del paciente con respecto al tratamiento.

CONCLUSIÓN

Tras analizar este ensayo clínico en el que se compara la utilización del adalimumab en monoterapia con la terapia combinada con metotrexato para el tratamiento de la psoriasis, se ha comprobado que la combinación no

tiene diferencias significativas en efectividad con respecto a la monoterapia, presenta más reacciones adversas que la primera y por último, no se ha demostrado que la pauta de tratamiento combinada impida la formación de anticuerpos anti-ADL, a diferencia de lo que ocurre en otras enfermedades como la artritis reumatoide. Por lo tanto, es lógico que el tratamiento combinado no se utilice en la práctica clínica diaria habitualmente para el tratamiento de la psoriasis.

REFERENCIAS

1. van Huizen AM, van der Kraaij GE, Busard CI, Ouwkerk W, van den Reek JMPA, Menting SP, Prens EP, Rispens T, de Vries A, de Jong EMGJ, Lambert J, van Doorn MBA, Spuls PI. Adalimumab combined with methotrexate versus adalimumab monotherapy in psoriasis: Three-year follow-up data of a single-blind randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023 Sep;37(9):1815-1824. doi: 10.1111/jdv.19089. Epub 2023 Apr 17. PMID: 37014287.

2. Philipp S, Wilsmann-Theis D, Weyergraf A, Rotterdam S, Frambach Y, Gerdes S, et al. Combination of adalimumab with traditional systemic antipsoriatic drugs – a report of 39 cases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;1011:821–37.

INVESTIGACIÓN

BIFAP, la mayor base de datos española de registros médicos para investigación independiente, se integra en la red de big data de la Agencia Europea de Medicamentos

Nota de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 7 de marzo de 2024
Referencia: MUH, 05/2024

- La incorporación de BIFAP a DARWIN EU permitirá obtener evidencias científicas sólidas, basadas en datos en vida real de millones de pacientes españoles, para mejorar la seguridad de los medicamentos en la Unión Europea y, por tanto, la calidad asistencial del paciente y la salud pública
- BIFAP cuenta con los datos de 22 millones de historias clínicas desde 2002 hasta la actualidad, gracias a la colaboración de diez comunidades autónomas
- Se trata de un valioso recurso para la investigación sanitaria en el ámbito público, con más de 100 artículos publicados en revistas científicas

BIFAP (Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público), la mayor base de datos de registros médicos del Sistema Nacional de Salud (SNS) disponible para la investigación y financiada y gestionada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se ha integrado en DARWIN EU (Data Analysis and Real World Interrogation Network), la red de big data de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de la Red Europea de Regulación de Medicamentos (EMRN). Esta sinergia permitirá obtener evidencias científicas sólidas, basadas en datos en vida real de 22 millones de pacientes españoles, para mejorar el uso, la efectividad y la seguridad de los medicamentos en la Unión Europea y,

por tanto, la calidad asistencial del paciente.

BIFAP fue creada en 2001 por la AEMPS para servir de fuente de información al servicio de la farmacovigilancia y la salud pública a partir de una red de médicos colaboradores. Posteriormente, el programa creció y se consolidó gracias a la participación de diez comunidades autónomas (Aragón, Asturias, Canarias, Cantabria, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Comunidad Valenciana, Madrid, Murcia y Navarra) que aportan los datos de la historia clínica electrónica anonimizada para integrarlos en esta gran base de datos.

BIFAP es un ejemplo de colaboración con las comunidades autónomas sin cuyos datos no sería posible dispo-

ner de esta valiosa fuente de información. En este contexto de colaboración, la AEMPS adopta mejoras que permiten incorporar nuevos datos, adaptarse a nuevos escenarios (como en el caso de la vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19) y ampliar el ámbito de las investigaciones que pueden llevarse a cabo. Además, lleva a cabo todas las medidas necesarias para proteger la confidencialidad de los datos de los pacientes, de acuerdo con la legislación vigente.

Un total de 950 millones de registros de problemas de salud, 3.100 millones de registros de medicamentos, 133 millones de registros de vacunaciones y 10.500 millones de registros de datos generales y analíticas nutren BIFAP.

Estos datos corresponden al seguimiento durante una media de 10 años de las historias clínicas anonimizadas de cerca del 40% de la población española. Estos datos están disponibles para proyectos de investigadores independientes que quieran realizar estudios farmacoepidemiológicos.

La idoneidad de BIFAP para formar parte de DARWIN EU se cimienta en las siguientes características:

- **Volumen** de población y su representatividad, puesto que incluye ya la historia clínica de más de 22 millones de pacientes, un 40% de la población española
- **Información** de todos los medicamentos prescritos y los problemas de salud registrados en atención primaria, así como los diagnósticos tras alta hospitalaria
- **Extensión** del periodo temporal cubierto, con datos ya desde

2002 y actualizaciones cada 6 meses

- **Validación y normalización** de los datos para integrarse en un único modelo, a partir de las fuentes de información que proporcionan los servicios de salud de las comunidades autónomas participantes
- **Adaptación** a modelos de datos comunes internacionales, que facilitan la interoperabilidad para participar junto a otras bases de datos similares internacionales, en particular al estándar OMOP
- **Amplia experiencia** en la realización de proyectos de investigación, en proyectos participados por la AEMPS, y también en proyectos de investigación independiente en España, con más de 100 artículos ya publicados en revistas científicas

DARWIN EU, con la incorporación este año de BIFAP y otras nueve bases de datos europeas, aumenta así su capacidad para proporcionar evidencia científica sólida, basada en estudios con datos de vida real propuestos por la red europea de agencias de medicamentos. La contribución de BIFAP, con una amplia representación de los datos asistenciales generados en el SNS, ayuda a garantizar el uso correcto, la eficacia y la seguridad de los medicamentos, y revierte en mejorar la calidad de la atención sanitaria y la salud de la población.

Además, DARWIN EU conectará a la red de agencias de medicamentos europeas con el proyecto del Espacio Europeo de Datos Sanitarios de la Comisión Europea, cuyo fin es promover un mejor intercambio y acceso a los diferentes tipos de datos de salud.

FARMACOVIGILANCIA

Gabapentina: síndrome de abstinencia, dependencia y reacciones cutáneas graves

Se ha notificado síndrome de abstinencia neonatal en recién nacidos de madres expuestas a gabapentina durante el embarazo. La exposición concomitante a gabapentina y a opioides durante el embarazo puede incrementar el riesgo de aparición de este síndrome. Debe supervisarse estrechamente a los recién nacidos de madres tratadas.

Gabapentina puede provocar dependencia, incluso a dosis terapéuticas. Se han notificado casos de abuso y uso incorrecto. Debe supervisarse la aparición de síntomas de desarrollo de tolerancia como el aumento de la dosis y la búsqueda compulsiva del fármaco. En pacientes con antecedentes

de abuso de sustancias debe utilizarse con precaución ya que pueden tener un mayor riesgo de uso incorrecto, abuso y dependencia a gabapentina.

Se han identificado síntomas de abstinencia tras la retirada de gabapentina tanto a corto como a largo plazo, apareciendo habitualmente dentro de las primeras 48 horas tras la interrupción. Los síntomas notificados con mayor frecuencia son ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración, temblor, cefalea, depresión, sensación anormal, mareo y malestar. La aparición de estos síntomas puede indicar dependencia del fármaco. Se recomienda interrumpir el tratamiento de forma gradual durante un mínimo de una semana.

También se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y DRESS. En caso de aparición, debe de suspenderse inmediatamente el tratamiento con gabapentina, considerando un tratamiento alternativo si es necesario. No se debe reiniciar el tratamiento si el paciente ha desarrollado una de estas reacciones durante el tratamiento.

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la abstinencia y de las reacciones cutáneas al iniciar el tratamiento.

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en www.notificaRAM.



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

Disponibilidad como medicamentos de los antisépticos destinados al campo quirúrgico preoperatorio y a la desinfección del punto de inyección

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 22 de mayo de 2023
Referencia: MUH, 8/2023*

- Los antisépticos destinados al campo quirúrgico preoperatorio y a la desinfección del punto de inyección son autorizados y comercializados como medicamentos en lugar de biocidas, de acuerdo con la Resolución de 2 de junio de 2021 de la AEMPS
- La atribución de la condición de medicamento ha requerido de adaptaciones supervisadas, evaluadas y autorizadas por la AEMPS, para garantizar el cumplimiento de los criterios de calidad, seguridad o eficacia que se exigen a cualquier medicamento
- El plazo por el que se permitía su fabricación y comercialización como biocidas ya ha concluido y, actualmente, hay disponibilidad de medicamentos autorizados por la Agencia para tal fin
- La AEMPS recuerda el uso de los antisépticos autorizados como medicamentos en lugar de los biocidas, que carecen de tal indicación

Las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y, específicamente, las infecciones del sitio quirúrgico y las provocadas por catéteres, suponen un desafío creciente para los centros hospitalarios y los sistemas de salud, ya que su prevención es primordial, pero su abordaje implica un alto coste.

La antisepsia de la piel es un factor clave en la aparición de infecciones, por lo que cualquier vulnerabilidad en los antisépticos empleados o una desinfección insuficiente en el campo quirúrgico o punto de inyección puede tener unas consecuencias fatales.

En este sentido, y en línea con otras autoridades europeas y con la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA, en inglés), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una re-

solución mediante la que se informaba de que los antisépticos destinados al campo quirúrgico y a la desinfección del punto de inyección cambiaban de consideración legal. Es decir, pasarían de ser biocidas tipo 1 (para la higiene humana) del grupo principal 1 (desinfectantes y biocidas generales), a ser medicamentos de uso humano.

Por tanto, tras esta resolución, los mencionados antisépticos, se empezarán a regular por el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, y por el resto de normativa aplicable a los medicamentos.

Con el objetivo de facilitar la transición y evitar el desabastecimiento de estos antisépticos, la AEMPS establecía en su resolución una disposición transitoria, la cual señalaba un plazo

en el que se permitiría la fabricación y comercialización como biocidas de los mencionados antisépticos.

La AEMPS informa que, actualmente, ya ha transcurrido el plazo previsto en la resolución y, teniendo en cuenta que hay disponibilidad de medicamentos autorizados para asegurar el abastecimiento, es recomendable el uso de los mismos con la finalidad de preparar la piel previamente al procedimiento invasivo, en lugar de emplear los biocidas.

Asimismo, la Agencia recuerda que la información relativa a la autorización, comercialización y disponibilidad del medicamento y los problemas de suministro están actualizados de forma permanente en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

REFERENCIAS

1. Global guidelines for the prevention of surgical site infection, second edition. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

<https://www.who.int/teams/integrated-health-services/infection-prevention-control/surgical-site-infection>

2. Resolución de 2 de junio de 2021, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, por la que se atribuye la condición de medicamento de uso humano a los antisépticos destinados al campo quirúrgico preoperatorio y a la desinfección del

punto de inyección. <https://www.boe.es/eli/es/res/2021/06/02/5>

3. Nota informativa MUH, 11/2021: La AEMPS informa sobre el nuevo marco normativo de aplicación a los productos desinfectantes. Fecha de publicación: 12 de agosto de 2021.

<https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-informa-sobre-el-nuevo-marco-normativo-de-aplicacion-a-los-productos-desinfectantes/>



"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".

Acetato de clormadinona y acetato de nomegestrol: Medidas para minimizar el riesgo de meningioma

Se ha observado un mayor riesgo de desarrollar meningioma (único o múltiple) tras el uso de acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol, principalmente a dosis altas durante un tiempo prolongado. El riesgo aumenta con las dosis acumuladas.

En España, el acetato de clormadinona y el acetato de nomegestrol solo están comercializados a dosis bajas (2

mg y 2,5 mg/comprimido respectivamente) y en combinación con etinilestradiol y estradiol como anticonceptivo hormonal. No se ha identificado este aumento de riesgo con estos medicamentos, no obstante no se puede descartar a dosis acumuladas elevadas.

Los medicamentos que contienen acetato de clormadinona o acetato de nomegestrol están contraindicados en

pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma.

Se recomienda vigilar a las pacientes en tratamiento prolongado para detectar meningiomas de acuerdo con la práctica clínica. En caso de aparición de meningioma, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

Levotiroxina: interacciones con pruebas de laboratorio, hipérico e IBP

La biotina puede interferir con los inmunoanálisis tiroideos debido a una interacción entre la biotina y la estreptavidina, lo que puede dar lugar a unos resultados falsamente reducidos o falsamente elevados en las pruebas de función tiroidea. El riesgo de interferencia aumenta con dosis más altas de biotina. Esta interferencia debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados de las pruebas de laboratorio, especialmente si se observa falta de coherencia con las manifestaciones clínicas. Se debe informar al personal de laboratorio si el paciente está tomando productos con biotina cuando

se solicite una prueba de la función tiroidea. En ese caso, deberán utilizarse cuando sea posible pruebas alternativas que no sean sensibles a la interferencia con biotina.

Los fármacos inductores enzimáticos como los productos que contienen hipérico (*Hypericum perforatum* L.) pueden aumentar el aclaramiento hepático de la levotiroxina, dando lugar a una reducción de las concentraciones séricas de hormona tiroidea si estos productos se administran simultáneamente.

La administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones (IBP)

con levotiroxina puede reducir la absorción de las hormonas tiroideas debido al aumento del pH intragástrico causado por los IBP. Se recomienda vigilar con regularidad la función tiroidea y las manifestaciones clínicas durante el tratamiento concomitante. También debe de vigilarse cuando finalice el tratamiento con IBP.

Los pacientes en tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea pueden precisar un aumento de la dosis de hormona tiroidea cuando se administran concomitantemente con hipérico o IBP.

Vortioxetina – síndrome de retirada y disfunción sexual

Síndrome de retirada

Para evitar la aparición de síntomas de retirada puede considerarse una reducción gradual de la dosis. Sin embargo, no hay datos suficientes para ofrecer recomendaciones de cómo realizar una disminución progresiva en los pacientes tratados con vortioxetina.

En los ensayos clínicos, se evaluaron sistemáticamente los síntomas de retirada tras el cese brusco del tratamiento con vortioxetina. No hubo diferencias clínicamente relevantes con respecto al placebo en la incidencia o

la naturaleza de los síntomas de retirada tras el tratamiento con vortioxetina. Sin embargo, tras la autorización del medicamento, se han notificado casos que describen síntomas de retirada tales como mareos, cefalea, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y sensación de descarga eléctrica), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio), náuseas y/o vómitos, ansiedad, irritabilidad, agitación, fatiga y temblor. Estos síntomas pueden aparecer durante la primera semana tras la interrupción del tratamiento con vortioxetina.

Disfunción sexual

En los ensayos clínicos, la dosis de vortioxetina de 20 mg se asoció con un incremento de la disfunción sexual. Sin embargo, después de la comercialización se han notificado casos de disfunción sexual también con dosis de vortioxetina inferiores a 20 mg.

Adicionalmente se añaden los trastornos del movimiento temblor, acatisia, bruxismo, trismus, síndrome de piernas inquietas, además de visión borrosa, dispepsia y galactorrea en la ficha técnica del fármaco.

Nuevos riesgos con ibuprofeno

Ibuprofeno (formulación tópica): contraindicación en el tercer trimestre del embarazo y recomendaciones en el primer y segundo trimestre de embarazo

Durante el tercer trimestre del embarazo, el uso sistémico de inhibidores de la prostaglandina sintasa, incluido ibuprofeno, puede inducir toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo puede producirse una hemorragia prolongada tanto en la madre como en el feto, y el parto puede retrasarse. Por lo tanto, el uso de ibuprofeno tópico está contraindicado durante el último trimestre del embarazo.

En cuanto al uso durante el primer y el segundo trimestre, no existen datos clínicos del uso de formas tópicas de ibuprofeno. Se desconoce si la exposición sistémica a ibuprofeno alcanza tras la administración tópica puede ser perjudicial para un embrión/feto.

Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, ibuprofeno no debe utilizarse a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza, la dosis debe mantenerse tan baja y la duración del tratamiento tan corta como sea posible.

Ibuprofeno (formulación sistémica): síndrome de Kounis

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con ibuprofeno. El síndrome de Kounis se ha definido como los síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad asociada a la constricción de las arterias coronarias y que puede desembocar en un infarto de miocardio.

Ibuprofeno (formulación tópica y sistémica): reacciones cutáneas adversas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves en relación con el

uso de ibuprofeno, incluidas la dermatitis exfoliativa, el eritema polimorfo, el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. La mayoría de estas reacciones se produjeron durante el primer mes de tratamiento. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones es necesario retirar inmediatamente el ibuprofeno y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

Se incorporan reacción adversa cutánea grave (incluido el eritema polimorfo, la dermatitis exfoliativa, el SSJ y la NET) como reacciones adversas asociadas a ibuprofeno con frecuencia muy rara. Y el síndrome DRESS y la PEGA con frecuencia desconocida.

ERRORES DE MEDICACION

Midazolam

Características del error

A través del Portal de Uso Seguro del Medicamento (PUSM) hemos tenido conocimiento, de un error de medicación procedente de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria, debido a la administración de una dosis de midazolam superior a la intencionada.

El midazolam es un medicamento considerado de alto riesgo. Estos medicamentos cuando se utilizan incorrectamente presentan una mayor probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes. Se da la circunstancia, en este caso, que se habían almacenado las ampollas de midazolam de 1 mg/ml y de 5 mg/ml de manera incorrecta, produciéndose confusión de una por otra. Además, no había prescripción previa de ese fármaco al paciente. Como consecuencia se requirió intervención para mantener la vida del paciente.

El caso fue el siguiente:

- **Se administran 2 mg de midazolam -no prescritos- a una paciente en reanimación, por ansiedad a las 5 am. La paciente había salido del quirófano 1 hora antes. Tras la administración, la paciente presenta desaturación súbita, con necesidad de ventilación manual con ambú por parte del personal médico. Al preguntar el personal médico que se le ha administrado, se refiere que 2 mg de midazolam (puede llegar a causar esto en un postoperatorio), pero al buscar la ampolla se dan cuenta que es una ampolla de concentración 5 mg/ml, y no de las de 1 mg/ml, por lo que se le han administrado 10 mg creando una depresión respiratoria grave en un postoperatorio.**

Recomendaciones:

- ▶ Precaución a la hora de almacenar medicamentos de alto riesgo con el mismo principio activo y concentraciones diferentes. Almacenarlos en lugares separados y, si es posible en este caso, disponer de ampollas de midazolam 1 mg/ml y 5 mg/ml que se puedan diferenciar fácilmente.
- ▶ Tener en cuenta que no se debe administrar medicación sin prescripción médica y/o verbal. Esta última sólo en casos determinados.
- ▶ Recordar que el uso seguro de los medicamentos es fundamental para evitar errores de medicación, más aún con medicamentos de alto riesgo, como el midazolam, y en situaciones especiales como en reanimación del paciente.
- ▶ Formación sobre el uso seguro del medicamento al profesional que lo maneje.

Metamizol

Características del error

A través del Portal de Uso Seguro del Medicamento (PUSM) hemos tenido conocimiento de 28 errores de medicación con metamizol procedentes en un 79% (n=22) de los casos de atención hospitalaria, en un 18% (n=5) y 4% (n=1) de atención primaria y centros sociosanitarios respectivamente. El tipo de error más frecuente, en 13 casos (46%), fue la selección inapropiada del medicamento por motivos de alergia al metamizol. Se llegaron a producir consecuencias para el paciente en 4 ocasiones (31%) con daño temporal en tres y requiriéndose intervención para mantener la vida del paciente en una ocasión. Los casos con consecuencias fueron los siguientes:

- **Paciente alérgico al metamizol que acude a urgencias del Hospital y le pautan 1 ampolla de metamizol cada 8 horas. Consecuencias: lesiones de piel e intenso prurito que le hacen acudir a urgencias de nuevo.**
- **Paciente alérgico a metamizol. Su mujer sabía que era alérgico**

a Nolotil. Llevaba varios días con dolor y le dio metamizol que tenía para ella (desconocía que era lo mismo), le ha provocado pancitopenia que ha precisado ingreso hospitalario.

- **Shock anafiláctico tras administración de metamizol. No venía reflejada en historia clínica la alergia de la paciente. Precisó tratamiento médico con aminas. Del evento y deterioro de la paciente informó su familiar (quien estaba en la habitación en el horario de visita).**
- **Paciente alérgico a metamizol que ingresa en pabellón de cirugía. El médico da de alta la alergia a este principio activo en la aplicación de prescripción electrónica y elimina el metamizol del protocolo prescrito, en el cual estaba incluido este medicamento. En la observación para enfermería de paracetamol aparece por defecto "alterno con nolotil". Esta observación no se elimina. El médico saca la hoja de prescripción donde figura en**

la cabecera del tratamiento la alergia a metamizol. La enfermera de la mañana interpreta bien el tratamiento y no administra metamizol pero la de la tarde leyó el texto asociado de paracetamol (alterno con metamizol cada 4 horas) y lo administró. El paciente tuvo una erupción cutánea.

Recomendaciones:

- ▶ Precaución a la hora de prescribir Metamizol para evitar prescribirlo en pacientes alérgicos a este medicamento y con registro de alergia.
- ▶ Cuando se incluye la alergia a metamizol en la historia, asegurarse que se elimina la prescripción con metamizol de todos los registros.
- ▶ Informar y advertir al paciente alérgico a Metamizol, de la diferencia entre principio activo (Metamizol) y nombre comercial del medicamento (Nolotil®, Metamizol EFG).

INFECCIONES

Nuevo antibiótico para combatir infecciones causadas por bacterias multirresistentes

*Nota Informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 22 de marzo de 2024
Referencia: MUH, 07/2024*

- **La EMA ha recomendado la concesión de una autorización de comercialización en la Unión Europea (UE) del antibiótico Emblaveo**
- **Se trata de una combinación a dosis fijas de los principios activos aztreonam y avibactam**
- **El nuevo medicamento está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales y urinarias complicadas, neumonía hospitalaria e infecciones causadas por bacterias aerobias Gram-negativas con opciones de tratamiento limitadas**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de la recomendación por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para la concesión de una autorización de comercialización en la Unión Europea (UE) para un nuevo antibiótico. Se trata de Emblaveo® (aztreonam-avibactam), un medicamento indicado para el tratamiento de infec-

ciones intraabdominales y urinarias complicadas, neumonía hospitalaria e infecciones causadas por ciertos tipos de bacterias (aerobias Gram-negativas) en las que las opciones de tratamiento son limitadas.

Las infecciones por bacterias Gram-negativas resistentes a muchos de los antibióticos disponibles en la actuali-

dad constituyen un grave problema de salud pública, ya que las opciones de tratamiento son limitadas o, a veces, inexistentes. Se estima que las infecciones ocasionadas por bacterias multirresistentes causan 35.000 muertes al año en la UE.

Emblaveo® de Pfizer Europe Ma EEIG es una combinación a dosis fijas

de dos principios activos, aztreonam y avibactam. El aztreonam ya está autorizado en la UE para su uso individualizado y el avibactam está autorizado para su uso en combinación con otro antibiótico (ceftazidima). El aztreonam es un antibiótico del grupo de los betalactámicos que actúa uniéndose a las proteínas de la superficie de las bacterias. Esto impide que las bacterias construyan sus paredes celulares, produciendo así la muerte de estas bacterias.

El avibactam, por su parte, bloquea la acción de muchas de las enzimas bacterianas denominadas betalactamasas. Estas enzimas permiten a las bacterias descomponer los antibióticos betalactámicos como el aztreonam, haciéndolas resistentes a la acción del antibiótico. Al bloquear estas enzimas, el avibactam restablece la actividad del aztreonam frente a las bacterias resistentes a este antibiótico.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha considerado que los beneficios de Emblaveo® superan a los riesgos asociados para los pacientes con infecciones causadas por bacterias Gram-negativas cuando tienen pocas o ninguna opción terapéutica para combatir la enfermedad. Emblaveo® ha demostrado su eficacia en el tratamiento de diversas infecciones graves. Los datos microbiológicos indican que la combinación de aztreonam y avibactam es efectiva en infecciones causadas por muchos patógenos Gram-negativos aerobios multirresistentes, por lo que la combinación podría responder a una necesidad médica aún no cubierta.

Este nuevo medicamento, que estará disponible para ser administrado por vía intravenosa, ha sido analizado por el mecanismo de evaluación acelerada

de la EMA por considerarse de gran interés para la salud pública.

La recomendación de la EMA está basada en los datos de seguridad y eficacia ya disponibles para cada principio activo, así como en los resultados de dos ensayos clínicos de fase III aleatorizados. Estos ensayos no estaban diseñados para demostrar la eficacia, pero proporcionan datos de seguridad complementarios para la combinación de aztreonam y avibactam. Se siguen, por tanto, las directrices de la EMA que permiten un enfoque flexible en el desarrollo de nuevos antibióticos para uso humano dirigidos a patógenos multirresistentes para los que se necesitan nuevos tratamientos.

En cuanto a sus efectos secundarios, los más frecuentes en los pacientes tratados con Emblaveo® fueron anemia, aumento en los niveles de transaminasas y diarrea. Estos resultados están en consonancia con la información de seguridad disponible para cada una de las sustancias.

El dictamen adoptado por el CHMP es un paso intermedio en el camino para que el medicamento Emblaveo® llegue a los pacientes. Este dictamen se enviará ahora a la Comisión Europea para que adopte una decisión sobre la autorización de comercialización en toda la UE. Una vez concedida dicha autorización, las decisiones sobre el precio y el reembolso se tomarán a nivel de cada Estado miembro, teniendo en cuenta el papel o el uso potencial de este medicamento en el contexto del sistema sanitario nacional de ese país.

El problema de la resistencia a los antibióticos

El uso inadecuado o excesivo de los antibióticos es una de las causas fun-

damentales de la aparición y propagación de bacterias resistentes, uno de los mayores retos globales de la medicina moderna. Cada año se registran en España 4.000 muertes como consecuencia de infecciones hospitalarias causadas por bacterias resistentes, cuatro veces más que las provocadas por accidentes de tráfico. Además, el tratamiento de estas infecciones supone un coste añadido de 150 millones de euros anuales a nivel nacional.

Acerca del PRAN y los PROA

El Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) es un plan estratégico y de acción cuyo objetivo es reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencia a los antibióticos y, consecuentemente, reducir el impacto de este problema sobre la salud de las personas, los animales y el medioambiente, preservando de manera sostenible la eficacia de los antibióticos existentes. En estos momentos, participan en el desarrollo del plan todas las comunidades autónomas, diez ministerios, más de 70 sociedades científicas, organizaciones colegiales, asociaciones profesionales y universidades, y alrededor de 300 colaboradores expertos.

El PRAN tiene entre sus objetivos la implantación de los Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA) tanto en el ámbito hospitalario como en 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, controlar la aparición de resistencia y garantizar el uso de tratamientos coste-eficaces.



"No se recomienda el reemplazo rutinario de catéteres venosos periféricos cada 72-96 horas"

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

CASO CLÍNICO

Hipersensibilidad a abacavir en portador de HLA-B*57:01

Ana CASAJÚS REY y Antía GÓMEZ FERNÁNDEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Introducción

El abacavir se encuentra dentro de la clase de medicamentos conocidos como inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs) y se utiliza junto con otros fármacos para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (1). La reacción de hipersensibilidad al abacavir es un efecto adverso que se produce entre el 5 y el 8% de pacientes que inician el tratamiento con este fármaco y que se manifiesta como una erupción maculopapular de aparición tardía, a menudo con fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, dolor abdominal y linfadenopatías (2).

Algunos factores genéticos del huésped, en especial el alelo *HLA-B*57:01*, se han identificado como factores de riesgo para desarrollar la reacción de hipersensibilidad (3). A continuación, se expone un caso clínico de hipersensibilidad al abacavir en un paciente en el que no se realizó el *HLA-B*57:01* previo al inicio del tratamiento con este fármaco (4).

Caso clínico

Una mujer de 44 años con VIH y en tratamiento desde hace una semana con abacavir acudió al hospital por fiebre, cefalea, dolor de garganta, vómitos y erupción cutánea generalizada. Los resultados de laboratorio evidenciaron una elevación de las aminotransferasas, por lo que se le aconsejó suspender los antirretrovirales que había iniciado recientemente. El régimen consistía en abacavir, lamivudina y dolutegravir. Respondió bien al tratamiento, pero volvió a ingresar un día después del alta con vómitos, fuertes dolores abdominales, diarrea e hipotensión. Sus síntomas desaparecieron tras el ingreso, pero fue readmitida de nuevo unas horas después del alta en estado histérico con dolor torácico ardiente y escalofríos. Sospechando hipersensibilidad al abacavir, en el interrogatorio informó de que había tomado los antirretrovirales entre ellos abacavir poco antes de la sintomatología. Se genotipó HLA-B de manera retrospectiva y resultó ser portadora del alelo *HLA-B*57:01*. Su régimen antirretroviral fue sustituido por tenofovir, lamivudina y dolutegravir, y

en el seguimiento posterior no hubo incidencias.

Discusión y conclusión

El screening del haplotipo *HLA-B*57:01* ha demostrado gran eficacia en la reducción de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad en individuos expuestos a abacavir (5). Dada las evidencias reportadas que sustentan la relación entre la presencia del haplotipo *HLA-B*57:01* y la hipersensibilidad a abacavir, instituciones reguladoras como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) establecen la necesidad de realizar una prueba para determinar la presencia del haplotipo *HLA-B*57:01* antes de comenzar un tratamiento con abacavir (6). El genotipado puede entenderse de obligado cumplimiento porque, en pacientes portadores de *HLA-B*57:01*, el abacavir está contraindicado según la ficha técnica. 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, incluyendo *HLA-B*57:01*.

REFERENCIAS

1. AEMPS. Ficha técnica Abacavir/lamivudina sandoz 600 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. 2016. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80803/FichaTecnica_80803.html
2. Carr A. Role of desensitisation for drug hypersensitivity in patients with HIV infection. *Drug Saf.* agosto de 1997;17(2):119-126.
3. Amedo Valero M. HLA-B*5701 y reacción de hipersensibilidad a abacavir. Métodos de estudio y relevancia clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26 Supl(6):34-39.
4. Koech MK, Ali SM, Karoney MJ, Kigen G. Severe abacavir hypersensitivity reaction in a patient with human immunodeficiency virus infection: a case report. *J Med Case Reports.* 8 de noviembre de 2022;16(1):407.
5. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 7 de febrero de 2008;358(6):568-579.
6. PHARMGKB. Abacavir. Drug label annotations [Internet]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA448004/labelAnnotation>

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 Mejía, Dra. Susana Almenara de Riquer, Dra. Diana María Campodónico, Dra. Antía 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

UAM

Universidad Autónoma
de Madrid

IF TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento / Drug Discovery

FIB FUNDACIÓN DE
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
hospital universitario la princesa