

PdF

Prescripción de Fármacos



Volumen 30 - N°5

Septiembre-Octubre 2024

:: ÍNDICE ::

Farmacogenética de los betabloqueantes

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

- Fabricar resultados científicos

ARTÍCULO

- Farmacogenética de los betabloqueantes

PRESCRIPCIÓN RACIONAL DE MEDICAMENTOS

- Medicamentos potencialmente inadecuados en las personas mayores

FARMACOVIGILANCIA

- Metamizol y riesgo de agranulocitosis: conclusiones de la evaluación europea
- Ácido salicílico tópico: embarazo
- Atomoxetina: síndrome serotoninérgico y comportamiento agresivo, hostilidad o labilidad emocional
- Glofitamab (medicamento utilizado en situaciones especiales): síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)
- Ibuprofeno/codeína: tolerancia y trastorno por uso de opioides, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, hiperalgesia y otras reacciones adversas
- Mosunetuzumab: síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)
- Prevención de riesgos del uso de topiramato durante el embarazo

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Posibilidad de obtener recomendaciones de dosis de insulina incorrectas en dispositivos iOS con la aplicación mySugr
- Errores de medicación originados en la etapa de prescripción (duplicidad de medicamentos)

CASO CLÍNICO

- Opioides y CYP2D6

FARMACOECONOMÍA

- El cribado farmacogenético para elegir el tratamiento del trastorno depresivo mayor es coste-efectivo en el Sistema Sanitario Español

EDITORIAL

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
Antía Gómez Fernández
SUBDIRECTOR UNIDAD ENSAYOS
Manuel Román Martínez
COORDINADOR UNIDAD ENSAYOS
Sergio Luquero Bueno

INVESTIGADORES DOCTORES:

Francisco Javier Egea Miquez
Samuel Martín Vilchez
Jesús Novalbos Reina
MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS
María González Bueno
Miguel Ángel Seguido Rodríguez
Susana González Rámila
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

Elena Caricol Morgado

Isabel Oteros Raimundo

INVESTIGADORES PREDOCTORALES:

Gonzalo Villapalos García

Paula Soria Chacartegui

Eva Gonzalez Iglesias

Andrea Rodriguez Lopez

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Raúl Parra Garcés

Cristina Ramos del Moral

Fabio Mejías Fernández

Lucía Cañamero García

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

Ángel Lancho Sánchez

Carmen Rabadán Ungo

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Marisa Fernández Mora

Rebeca Manzanera López

DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y SECRETARÍA:

María Fagoaga Torija

SERVICIO DE FARMACIA:

JEFE DEL SERVICIO:

Alberto Morell Baladrón

FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda

Amparo Ibáñez Zurriaga

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Iciar Cañamares Orbis

José María Serra López-Matencio

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga

Infarmex/ITH.

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRIME: Distribuciones y Marketing directos

Madrid, S.L.

ISSN: 1136-9450.

DEPÓSITO LEGAL: M-4580-1996

PdF se distribuye a médicos y personal sanitario

del Hospital Universitario de la Princesa y sus

centros de salud.

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacología Clínica//

Servicio de Farmacia,

Hospital Universitario de la Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006-Madrid

e-mail: francisco.abad@salud.madrid.org

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

DIRECCIÓN EN INTERNET:

<https://www.comunidad.madrid/hospital/>

[laprincesa/profesionales/servicios-](https://www.comunidad.madrid/hospital/laprincesa/profesionales/servicios-centrales/farmacologia-clinica)

[centrales/farmacologia-clinica](https://www.comunidad.madrid/hospital/laprincesa/profesionales/servicios-centrales/farmacologia-clinica)

Fabricar resultados científicos

Que nos mientan los políticos y los medios de comunicación es hoy “casi normal”. Que lo haga un científico es inadmisibles. Que lo haga un reputado neurocientífico con 800 artículos en su haber, es casi increíble y, por supuesto, intolerable. Les cuento una desagradable historia que acabo de leer en la revista “Science”.

El doctor Eliazzer Masliah se encuentra entre los diez científicos de más influencia e impacto a nivel mundial en campos relacionados con la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP). Así, con la proteína amiloide beta (A β) ha publicado 296 artículos que han recibido 55.272 citas y con sinucleinas es autor de 220 artículos citados 31.106 veces.

Masliah estudió medicina y neuropatología en la Universidad Autónoma Nacional de Méjico, se graduó en 1982 y completó su residencia en patología en 1986. Seguidamente logró una beca para trabajar con el reputado Robert Terry, experto en neuropatología de la EA. Ambos fueron adelantados del uso de la microscopía confocal con la que crearon imágenes tridimensionales de alta resolución, de células cerebrales. Cuando Terry murió en 2017, Masliah fue nombrado director del Laboratorio de Neuropatología Experimental, en la Universidad de California en San Diego. Allí contribuyó a desarrollar el área de la alfa-sinucleína y al desarrollo de nuevos anticuerpos y vacunas para el alzhéimer y el parkinson. También estudió varios anticuerpos monoclonales y pequeñas moléculas para estas y otras enfermedades del sistema nervioso central (SNC), que desarrolló en colaboración con compañías farmacéuticas.

En 2016, el Congreso de los Estados Unidos asignó una enorme cantidad de dinero para investigar la EA. El director del Instituto Nacional de Geriátría (NIA, “National Institutes of Aging”), doctor Richard Hodes, fichó al veterano investigador del cerebro, Eliezer Masliah, quien ya era un reputado neurocientífico. Él cargó sobre sus hombros la enorme responsabilidad de administrar los 2,6 billones de dólares asignados al megaproyecto, en el último año fiscal (2.600 millones de dólares). Así, pues, era nada menos que el responsable de los dineros destinados a las investigaciones de las enfermedades neurológicas en los Estados Unidos, con un presupuesto supermillonario para el alzhéimer. De hecho, declaró que la era de oro de la enfermedad de Alzheimer había llegado.

A primera vista, Masliah era la elección adecuada para este puesto de “embajador” ante el potente colectivo de neurocientíficos y neurólogos de los Estados Unidos. Era médico y neuropatólogo y durante décadas había realizado investigaciones hartas productivas con 800 artículos publicados que le catapultaron a los primeros puestos entre los científicos dedicados mundialmente al estudio del alzhéimer y el parkinson. De hecho, su trabajo sobre las lesiones sinápticas y neuronales que se producen en estas enfermedades ha sido de los más citados en los últimos años.

Sin embargo, en los 2 últimos años han surgido problemas en torno a algunos de los trabajos de Masliah. Una investigación realizada por “Science”, una de las más prestigiosas revistas de la ciencia mundial, en la que Masliah publicó algunos de sus artículos, ha hecho público un informe poniendo en duda la veracidad y rigor de algunos de sus experimentos realizados en los laboratorios en la Universidad de California en San Diego y en el Instituto de Envejecimiento (NIA). La investigación destaca aparentes falsificaciones de imágenes de “Weshern blot” (una técnica para detectar la presencia de proteínas en una muestra biológica) y de microfotografías de tejido cerebral. Al parecer, muchas imágenes se han reutilizado inapropiadamente en varios artículos publicados en años diferentes en distintas revistas, con condiciones experimentales divergentes.

Tras las dudas iniciales planteadas por “Science”, ha aparecido un informe de 300 páginas que incluye un exhaustivo análisis de 132 artículos del laboratorio de Masliah, publicados entre 1997 y 2023. En ellos se revelan numerosas imágenes sospechosas de adulteración. Los autores del informe concluyen que ello sugiere una mala praxis científica y pone en duda la credibilidad de una gran parte del trabajo del laboratorio de Masliah. El informe fue elaborado por un neurocientífico y analista forense que había trabajado en “Science” con anterioridad, y algunos colaborado-

res. Sin embargo, la revista afirma que no le ha pagado por el informe y que el grupo de trabajo lo ha elaborado por su cuenta.

“Science” ha enviado el informe a varias compañías farmacéuticas (algunas de las cuales se embarcaron en desarrollos de nuevos compuestos para el alzhéimer y el parkinson, basándose en datos del laboratorio de Masliah), universidades y agencias que gestionan la investigación. Hasta la fecha, ninguna de estas instituciones ha cuestionado el informe. Tampoco lo ha hecho el propio Masliah. Solo los Institutos de Salud pública (NIH, del inglés “National Institutes of Health”) de los Estados Unidos acaban de hacer público un comunicado en el que se afirma que en dos de los artículos de Masliah se ha encontrado falsificación y/o fabricación de datos relacionados con la reutilización de varios paneles de algunas figuras, lo que sugiere una mala praxis científica. Como consecuencia de ello, Masliah ha dejado de ser el director de la división de neurociencia del Instituto para el Estudio del Envejecimiento.

La enormidad de los aparentes problemas que plantea el informe dejó estupefactos a 11 prestigiosos neurocientíficos a los que “Science” envió el

informe para que lo comentaran. Uno de ellos, Christian Haass, de la Universidad Ludwig Maximilian de Munich, confesó su sorpresa cuando leyó el informe y junto con los otros diez neurocientíficos, opinó que era creíble y que el problema merecía una profunda investigación analítica, consultando las imágenes y los datos originales de los 132 artículos cuestionados en el mismo. Por ejemplo, utilizando potentes programas informáticos para comparar imágenes, se detectaron dos imágenes idénticas de una misma mitocondria, publicada en dos artículos en años diferentes.

No sabemos cómo van a evolucionar las investigaciones en torno a este problema, que podrían alcanzar dimensiones inconmensurables. Pero conviene seguirlo pues podemos aprender una lección importante. En España, y en muchos otros países europeos, los populismos han ido ganando adeptos gracias a la ambición de poder o económica, la mentira, el chantaje y la corrupción. Poco a poco, la “conciencia social” sobre estos temas se ha ido haciendo más laxa hasta el punto de que las noticias de los medios sobre este tema dejan de impresionarnos. No sabemos si el doctor Eliazer Masliah falsificó datos e imágenes de sus

trabajos. En otros casos de mala praxis que he conocido, se concluyó que en laboratorios en los que se somete a gran presión a los jóvenes investigadores, algún doctorando o posdoctorando había falsificado datos de experimentos que luego no se pudieron reproducir. Pero en el caso Masliah, el número de artículos problemáticos es de tal envergadura que levanta la sospecha de una mala praxis de gran envergadura y duradera en el tiempo. Sin embargo, si las investigaciones sobre el caso continúan (y seguirán, sin duda) y se confirma la fabricación de datos, el daño que él y/o sus colaboradores han hecho a la comunidad científica y a la credibilidad de la ciencia, es enorme. Y no solo afecta a esa comunidad; la sociedad en general también resulta perjudicada dado que se han realizado ensayos clínicos con compuestos cuyo desarrollo se ha inspirado en los trabajos de Masliah y sus numerosos colaboradores. Esos compuestos se han estudiado en pacientes de alzhéimer y parkinson, detrayéndolos de su participación en otros estudios con moléculas científicamente irreprochables. Para pensar.

Antonio G. GARCÍA

Médico y farmacólogo clínico

ARTÍCULO

Farmacogenética de los betabloqueantes

Laura GALÁN CABALLERO¹ y Eva GONZÁLEZ IGLESIAS²

1. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Clínico San Carlos.
2. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa.

En este trabajo se recopila la información de la guía clínica del CPIC (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) acerca del uso de los betabloqueantes y los genotipos de *CYP2D6*, *ADRB1*, *ADRB2*, *ADRA2C*, *GRK4* y *GRK5* (1).

Los betabloqueantes son fármacos utilizados tanto para indicaciones cardiovasculares (p. ej., cardiopatía isquémica, arritmias, hipertensión o insuficiencia cardiaca) como no cardiovasculares (p. ej., ansiedad o glaucoma). Se clasifican como beta-1 selectivos o “cardioselectivos” (p. ej., atenolol, bisoprolol o metoprolol) si antagonizan predominantemente los receptores beta-1 que se localizan principalmente en el tejido cardiaco; o como “no se-

lectivos” (p. ej., carvedilol, labetalol o propranolol) si antagonizan tanto los receptores beta-1 como los beta-2, localizados no sólo en el tejido muscular liso, sino también en el corazón.

GENES

CYP2D6: codifica para la enzima metabolizadora *CYP2D6* que metaboliza la mayoría de los betabloqueantes en metabolitos inactivos, a excepción del carvedilol, que se transforma por esta enzima en metabolitos activos e inactivos. Es un gen altamente polimórfico, con más de 160 haplotipos (o alelos estrella [*]) definidos por el *Pharmacogene Variation (PharmVar)* Consortium. Los alelos se clasifican en grupos según su función enzimática presentando valores de actividad

que van de 0 a 1: función normal (valor de 1), función reducida (valor de 0,5) y pérdida completa de función (valor de 0). Cada alelo (*) representa una combinación específica de variantes que se combinan para determinar el diplotipo o genotipo de una persona para ese gen (Tabla 1). Finalmente, la traducción de genotipo a fenotipo de *CYP2D6* ha sido estandarizada por el CPIC y el Grupo de Trabajo Holandés para el avance de la farmacogenética (DPWG) (2). Además, es imprescindible discernir el número de copias del gen que se presentan para una predicción precisa del fenotipo del individuo para *CYP2D6*.

Tabla 1. Asignación del fenotipo de CYP2D6 en función del genotipo (3)

Fenotipo ^a	Actividad global	Actividad global/diplotipos ^b	Ejemplos de diplotipos ^b
Ultrarrápido	>2,25	>2,25	*1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN ^c
Normal	1,25 ≤ x ≤ 2,25	2.25	*2x2/*10
		2.0	*1/*1, *1/*2
		1.75	*1/*10x3
		1.5	*1/*17, *2/*29
		1.25	*1/*10, *1/*41, *1/*9
Intermedio	0 < x < 1,25	1	*1/*5
		0.75	*10/*17, *29/*41
		0.5	*10/*10, *41/*41, *10/*41
		0.25	*4/*10, *4/*41
Lento	0	0	*3/*4, *4/*4, 5/*5, *5/*6
Indeterminado	n/a	1 ó 2 alelos de función incierta	*1/*22, *1/*25, *22/*25

n/a, no aplica. ^aVéase la Tabla de Frecuencias Alélicas de CYP2D6 en PharmGKB y CPIC (<https://www.pharmgkb.org/page/cyp2d6RefMaterials>). ^bLa asignación de la función alélica y los valores de actividad, incluidas las citas de la función alélica, se pueden encontrar en la Tabla de Definición Alélica de CYP2D6 y en la Tabla de Funcionalidad Alélica de CYP2D6 en PharmGKB y CPIC (<https://www.pharmgkb.org/page/cyp2d6RefMaterials>). Para obtener una lista completa de los diplotipos de CYP2D6 y los fenotipos predichos, consulte la Tabla de Diplotipos a Fenotipos de CYP2D6 (<https://www.pharmgkb.org/page/cyp2d6RefMaterials>). ^cxN representa el número de copias del gen CYP2D6.

ADRB1 y ADRB2: codifican el receptor adrenérgico beta-1 y beta-2, respectivamente. Ambos están acoplados a la proteína G que estimula la generación intracelular de monofosfato de adenilo cíclico (AMPc) en respuesta a las catecolaminas (p. ej., epinefrina, norepinefrina). Las dos variantes de ADRB1 más estudiadas incluyen las variantes sin sentido rs1801252 (c.145A>G; p.Ser49Gly) y rs1801253 (c.1165G>C; p.Gly389Arg). El alelo Gly49 aumenta la desensibilización del receptor beta-1 promovida por el agonista, mientras que Gly389 disminuye la eficiencia del acoplamiento de la proteína G lo que se traduce en una menor producción de AMPc. Las dos variantes de ADRB2 más frecuentes son rs1042713 (c.46G>A; p.Gly16Arg) y rs1042714 (c.79G>C; p.Glu27Gln). Gly16 disminuye la producción de AMPc, sin embargo, Glu27 la aumenta.

ADRA2C: codifica el receptor adrenérgico alfa-2c, un receptor presináptico acoplado a la proteína G que disminuye la liberación de norepinefrina de los nervios simpáticos cuando se activa. La delección en rs61767072 (c.971_982del), que da lugar a la pérdida de cuatro aminoácidos (p.Gly324_Ala327del; también denominada Del322-325), se encuentra con mayor frecuencia en individuos de ascendencia africana y se asocia con una disminución de la función del receptor. Esto conduce a un aumento de la actividad nerviosa simpática y a un aumento de la respuesta de las catecolaminas al

antagonista del receptor alfa-2 yohimbina.

GRK4 y GRK5: las quinasas de receptores acoplados a proteína G (GRK) desensibilizan los receptores acoplados a la proteína G. Las dos variantes más estudiadas de GRK4, rs1024323 (c.425C>T; p.Ala142Val) y rs1801058 (c.1457T>C; p.Val486Ala) y la variante de GRK5, rs2230345 (c.122A>T; p.Gln41Leu) potencian la desensibilización del receptor promovida por el agonista, disminuyendo la producción de AMPc.

Se ha estudiado la variación genética en los genes ADRB1, ADRB2, ADRA2C, GRK4 y GRK5 en relación con la exposición y la respuesta de los betabloqueantes, aunque las implicaciones clínicas de dicha variación no están claras.

RELACIÓN ENTRE LA VARIABILIDAD GENÉTICA Y FENOTÍPICA

Los betabloqueantes con evidencia aplicable disponible para la evaluación incluyeron acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, nebivolol, pindolol, propranolol y sotalol (1).

Tras el estudio, se consideró que existían pruebas suficientes para respaldar las recomendaciones clínicas relacionadas con CYP2D6 y metoprolol (1). En comparación con los metabolizadores normales del CYP2D6, los metabolizadores lentos ante la misma dosis de metoprolol experimentan una

semivida de eliminación más de dos veces mayor y un aumento de casi cinco veces en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo. Cabe destacar que los betabloqueantes presentan una relación dosis-respuesta sigmoidea. Así pues, el aumento de las concentraciones plasmáticas de betabloqueantes por encima de un determinado umbral no da lugar a nuevos aumentos de la respuesta al fármaco.

Las pruebas sugieren que el marcado aumento de la exposición al metoprolol experimentado por los metabolizadores lentos del CYP2D6 también conduce a una mayor disminución de la presión arterial asociada al metoprolol (aproximadamente 3-6 mmHg sistólica; 2-6 mmHg diastólica) y de la frecuencia cardíaca (aproximadamente 3-8 latidos/min). Esta respuesta exagerada de la frecuencia cardíaca al metoprolol en los metabolizadores lentos puede aumentar el riesgo de bradicardia, pero pocos estudios bien contrastados han evaluado este riesgo. Dado que los betabloqueantes se inician a menudo a dosis bajas y se aumentan en función de la respuesta, el riesgo de bradicardia es menos probable que se produzca que si los betabloqueantes se prescriben inicialmente a las dosis objetivo. Así pues, puede estar justificada una precaución adicional en metabolizadores lentos de CYP2D6 en circunstancias en las que la dosificación de metoprolol no pueda someterse a un ajuste al alza (2, 3).

Tabla 2. Recomendaciones de dosificación para metoprolol basadas en el fenotipo de CYP2D6

Fenotipo	Actividad global	Implicaciones	Recomendaciones	Clasificación
Ultrarrápido	>2,25	Disminución de las concentraciones del fármaco; sin embargo, no está claro si esto produce cambios clínicamente significativos	Sin recomendación	-
Normal	$1,25 \leq x \leq 2,25$	Metabolismo normal	Iniciar a dosis estándar	Fuerte
Intermedio	$0 < x < 1,25$	Aumento de las concentraciones del fármaco; sin embargo, no se traduce en cambios clínicamente significativos	Iniciar a dosis estándar	Moderado
Lento	0	Aumento marcado de las concentraciones del fármaco; esto se traduce en mayores reducciones de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. El efecto sobre los resultados clínicos no está claro	Iniciar tratamiento con la dosis inicial más baja recomendada. Aumentar cuidadosamente la dosis hasta alcanzar el efecto clínico o la dosis recomendada; vigilar estrechamente la bradicardia. Alternativamente, considerar otro beta bloqueante	Moderado

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Es importante señalar que ninguna de las recomendaciones debe interpretarse de forma que impida o dificulte el ajuste al alza de las dosis de betabloqueantes hasta los niveles máximos tolerados o recomendados por las guías, como en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y en el contexto postinfarto de miocardio.

METOPROLOL. Las recomendaciones se centran principalmente en minimizar el riesgo de efectos adversos en los metabolizadores lentos de CYP2D6 relacionados con las mayores reducciones observadas en la frecuencia cardíaca y la presión arterial derivadas de una mayor exposición sistémica al metoprolol (Tabla 2). Además, la dosis máxima tolerada puede ser inferior en los metabolizadores lentos en comparación con los metabolizadores normales debido a estas diferencias farmacocinéticas. Por lo tanto, se espera que estas recomendaciones ayuden a predecir los pacientes con mayor probabilidad de experimentar dichos efectos adversos.

La mayoría de los datos disponibles sobre las asociaciones entre el genotipo de CYP2D6 y la respuesta al metoprolol están relacionados con las formulaciones orales; existen pruebas limitadas sobre los efectos farmacogenéticos con las formulaciones intravenosas.

CARVEDILOL. Aunque existen algunas pruebas de que los metabolizadores intermedios y lentos del CYP2D6 experimentan una mayor exposición al carvedilol, hay mucha menos literatura que evalúe si esto se traduce en diferencias clínicas. Esto puede deberse, en parte, al hecho de que el carvedilol se utiliza predominantemente en la insuficiencia cardíaca y, por tanto, se incrementa lentamente, lo que impide que muchos metabolizadores lentos reciban una dosis que pueda causar una bradicardia significativa. Además, el CYP2D6 metaboliza el carvedilol tanto en metabolitos inactivos como activos, lo que puede explicar por qué las diferencias significativas en la exposición al carvedilol según el fenotipo de CYP2D6 no parecen traducirse de forma consistente en diferencias significativas en la clínica. Por lo tanto, no hay pruebas suficientes para apoyar las recomendaciones de dosificación de carvedilol basadas en el fenotipo CYP2D6 (CPIC nivel C-ninguna recomendación).

USO DE BETABLOQUEANTES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Los betabloqueantes se utilizan para tratar diversas indicaciones en niños, como la insuficiencia cardíaca, los hemangiomas, la migraña, la agresividad y la ansiedad. Sin embargo, sólo se identificaron dos estudios farmacogenéticos pediátricos de betabloqueantes. Por lo tanto, se necesitan más pruebas antes de poder hacer recomendaciones clínicas específicas

para pacientes pediátricos. Puede ser apropiado, con precaución, extrapolar las recomendaciones para CYP2D6 y metoprolol a la mayoría de los niños porque el genotipo de CYP2D6 parece correlacionarse con la actividad de CYP2D6 ya a las 2 semanas de edad.

PACIENTES YA TRATADOS CON METOPROLOL

Las recomendaciones terapéuticas descritas anteriormente se deben aplicar predominantemente a los pacientes con genotipos que predicen un metabolismo lento de CYP2D6 a los que se prescribirá metoprolol por primera vez o que reciban una prescripción revisada de metoprolol. Los efectos adversos más comunes del metoprolol, como son la bradicardia o hipotensión, dependen de la dosis y generalmente se espera que ocurran después de las primeras dosis. Por lo tanto, si un metabolizador lento de CYP2D6 ya ha estado tolerando un tratamiento estable con metoprolol, los efectos adversos adicionales asociados a CYP2D6 son menos probables, suponiendo que no se produzcan cambios en la dosis de metoprolol ni otros cambios en la salud, la medicación o el estilo de vida. Por lo tanto, modificar el tratamiento con metoprolol en metabolizadores lentos de CYP2D6 en un régimen bien tolerado basándose únicamente en el genotipo de CYP2D6 es probablemente innecesario.

BENEFICIOS POTENCIALES PARA EL PACIENTE

El beneficio potencial de utilizar los datos del genotipo de *CYP2D6* para guiar el tratamiento con metoprolol es

evitar las concentraciones plasmáticas supratrapéuticas y las respuestas hemodinámicas exageradas asociadas en los metabolizadores lentos de *CYP2D6*. Además, también evitaría

que los pacientes experimentaran efectos adversos relacionados (4).

REFERENCIAS

1. Duarte JD, Thomas CD, Lee CR, Huddart R, Agundez JAG, Baye JF, Gaedigk A, Klein TE, Lanfear DE, Monte AA, Nagy M, Schwab M, Stein CM, Uppugunduri CRS, van Schaik RHN, Donnelly RS, Caudle KE, Luzum JA. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for *CYP2D6*, *ADRB1*, *ADRB2*, *ADRA2C*, *GRK4*, and *GRK5* Genotypes and Beta-Blocker Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2024 Jul 1. doi: 10.1002/cpt.3351. Epub ahead of print. PMID: 38951961.

2. Meloche, M., Khazaka, M., Kassem, I., Barhdadi, A., Dube, M.P. & de Denus, S. *CYP2D6* polymorphism and its impact on the clinical response to metoprolol: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 86, 1015–1033 (2020).

3. Thomas, C.D. et al. Examination of metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics across *CYP2D6* genotype-derived activity scores. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 9, 678–685 (2020).

4. Pratt, V.M. et al. Recommendations for clinical *CYP2D6* genotyping allele selection: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, College of American Pathologists, Dutch pharmacogenetics working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, and the European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy. *J. Mol. Diagn.* 23, 1047–1064 (2021).

PRESCRIPCIÓN RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Medicamentos potencialmente inadecuados en las personas mayores

Documento actualizado por profesionales sanitarios integrantes del grupo de trabajo "Farmacogeriatría" coordinado por la Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Comunidad de Madrid

Se considera que un medicamento es potencialmente inadecuado (MPI) cuando el riesgo que conlleva es superior al beneficio clínico esperable. Los MPI causan reacciones adversas, mayores tasas de morbimortalidad u hospitalización en los pacientes mayores. Evitar y revisar la prescripción de MPIs es especialmente relevante cuando existen alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces.

Numerosas herramientas ayudan a identificar MPI y evitar sus consecuencias, como los criterios STOPP-START, FORTA (Europa), Beers (EEUU), LESS-CHRON (España), o PRISCUS (Alemania). Este documento presenta una lista de MPI seleccionados por su relevancia en el Servicio Madrileño de Salud, mediante un proceso de revisión bibliográfica y consenso multidisciplinar (Geriatría, Medicina de Familia, Farmacia de Atención Primaria y Hospitalaria), así como un resumen de consideraciones para 4 grupos farmacológicos particularmente controvertidos.

AINEs

Los AINEs tienen un perfil de riesgo cardiovascular y gastrointestinal específico de cada fármaco o familia.

La medida más adecuada para intentar reducir estos riesgos es utilizarlos cuando no haya otras alternativas y siempre a la menor dosis eficaz, durante el tiempo más corto posible. En general no se deben utilizar en pacientes con insuficiencia cardiaca, ni filtra-

do glomerular <30 ml/min (dexketoprofeno, <60 ml/min) ni en pacientes con historia de úlcera péptica o hemorragia digestiva asociadas a consumo de AINEs (en esta situación, los -coxib conllevan menos riesgo).

Tratamiento agudo, máximo 7-10 días

- ▶ Cualquier AINE excepto los considerados MPI.

Tratamiento continuado, máximo 3 meses

- ▶ Ibuprofeno: 400 mg/toma sin superar 1.200 mg/día. Es el más versátil por riesgo CV/GI intermedio/bajo.
- ▶ Naproxeno: Ventaja por riesgo bajo de eventos CV, desventaja por riesgo medio de eventos GI. No superar 250-500 mg/12 h.
- ▶ Celecoxib: Sin superar 200 mg/día. Ventaja en riesgo de eventos GI, contraindicado en pacientes con eventos CV y precaución en alto riesgo CV.

OPIOIDES

Los fármacos opioides NO son considerados MPI en este documento. Son fármacos útiles y necesarios en muchas ocasiones en el paciente mayor, especialmente para dolor oncológico.

Sin embargo, su riesgo-beneficio es cuestionable en Dolor Crónico No Oncológico (DCNO): el beneficio habitualmente es escaso y conllevan riesgo de producir dependencia. Además, la población mayor presenta mayor

sensibilidad a efectos adversos como la exacerbación del deterioro cognitivo, sobredosis por acumulación, caídas y mayor riesgo de errores de medicación por la presencia de comorbilidades y polimedición.

El balance beneficio-riesgo puede ser negativo si:

- ▶ Dosis Equivalentes de Morfina > 90 mg/día
- ▶ Tramadol >300 mg/día
- ▶ Duración prolongada (>1 año) en DCNO
- ▶ Combinado con BZD, hipnóticos o gabapentinoides
- ▶ Combinación de opioides mayores y menores
- ▶ No se pautan medidas laxantes efectivas
- ▶ Se prescriben en dolor crónico primario (tipo fibromialgia)

ANTIMUSCARÍNICOS URINARIOS

Su eficacia objetiva es baja, pero en ocasiones la percepción de los pacientes es positiva. Se debe evaluar a las 2-4 semanas del inicio y después cada 6 meses, ofreciendo retirada del tratamiento para valorar si aún hay beneficio.

Falta evidencia para recomendar un fármaco por encima del resto; si bien, oxibutinina se considera el más lesivo.

Evitar en: alta carga de medicamen-

tos anticolinérgicos, estreñimiento, deterioro cognitivo, miastenia gravis, colitis ulcerosa grave, atonía intestinal e íleo paralítico, glaucoma de ángulo estrecho o volumen de orina residual >200 ml.

BENZODIACEPINAS (BZD) y FÁRMACOS Z

Se han considerado MPI debido a

que su uso frecuentemente se cronifica, cuando deberían utilizarse de manera esporádica y a corto plazo. Este uso continuado lleva a interacciones medicamentosas, tolerancia, dependencia y efectos adversos acumulativos que son especialmente importantes en pacientes con historial de caídas previas.

Evitar: prescripciones recurrentes o con duración >4 semanas, BZD con vida media prolongada y la combinación de dos o más de estos fármacos. En caso necesario, utilizar BZD de vida media intermedia como lorazepam o lorazepam.

MEDICAMENTO - MPI	RIESGO ASOCIADO AL MPI	OBSERVACIONES Y ALTERNATIVAS SUGERIDAS#
ANTICOLINÉRGICOS Antidepresivos tricíclicos Amitriptilina* Clomipramina Doxepina Imipramina Maprotilina Nortriptilina	Mayor riesgo de efectos adversos: - Anticolinérgicos: xerostomía, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, incremento de la presión intraocular - Cardiovasculares: arritmias, hipotensión postural, alargamiento QT - Gastrointestinales: náuseas, vómitos, aumento del apetito y peso - Otros: confusión, sedación, caídas	Como antidepresivo Sertralina Si asocia insomnio y/o falta de apetito: Mirtazapina Como coadyuvante analgésico *Amitriptilina aceptable en dosis ≤25mg/día Gabapentina / Pregabalina
Antihistamínicos sedantes Dexclorfeniramina Hidroxizina		Loratadina / Cetirizina / Fexofenadina
Antiespasmódico urinario Oxibutinina		Intentar y promover medidas no farmacológicas. Con demencia, deterioro cognitivo u otros factores de riesgo para anticolinérgicos: evitar cualquier antimuscarínico vesical. Alternativa: Mirabegron (no apropiado si arritmias o hipertensión descontrolada) Sin factores de riesgo: considerar prueba con otro antimuscarínico o Mirabegron y monitorizar beneficios y efectos adversos
Antiparkinsoniano Biperideno		Para síntomas extrapiramidales o parkinsonismo farmacológico: Confirmar que el tratamiento causante sigue siendo necesario y desprescribir o utilizar la dosis mínima eficaz de biperideno. Para Enfermedad de Parkinson: revisar y optimizar tratamiento
BENZODIACEPINAS Y FÁRMACOS Z	Elevado riesgo de confusión, alucinaciones, visión borrosa, taquicardia, retención urinaria y caídas. A largo plazo se han relacionado con deterioro cognitivo y mortalidad.	Las de vida media intermedia pueden ser ligeramente menos problemáticas. Retirada gradual, con descenso lento de dosis Insomnio: Lorazepam / Lormetazepam 0,5-1 mg al acostarse. uso ocasional, durante el menor tiempo posible Trazodona (Fuera de indicación) / Mirtazapina si asocia depresión Ansiedad: Sertralina / Escitalopram (Dosis máxima 10 mg/día) Si requiere una BZD para crisis de ansiedad: Lorazepam 0,5 mg
SULFONILUREAS DE ALTO RIESGO Glibenclamida, Glimepirida, Glipizida	Mayor riesgo cardiovascular o de hipoglucemia prolongada y/o grave que gliclazida u otros antidiabéticos.	Sustituir por otro antidiabético oral. Si precisa sulfonilurea por buen control: Gliclazida (Liberación Modificada)
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Indometacina Ketoprofeno Dexketoprofeno Etoricoxib -oxicams	Seleccionados por mayor riesgo cardiovascular y/o gastrointestinal que otros AINEs sin mayor beneficio. Indometacina además presenta mayor riesgo de agranulocitosis y efectos adversos a nivel de SNC	1. Medidas no farmacológicas, actividad física, fisioterapia... 2. Paracetamol 500-650 mg/8 h 3. Considerar AINE tópico si artrosis de rodilla o mano 4. Si requiere antiinflamatorio oral, considerar AINE de menor riesgo a corto plazo con gastroprotección (ver sección específica)
ANTIAGREGANTE Ticlopidina	Mayor riesgo de efectos secundarios sin mayor eficacia.	AAS 100-150 mg / Clopidogrel (y considerar gastroprotección)
OREXÍGENO Megestrol	Eficacia mínima, riesgo de trombos y mortalidad.	Desprescripción y medidas dietéticas
ANTIDEPRESIVO ISRS Fluoxetina	Metabolito de vida media larga que provoca mayor riesgo de efectos adversos centrales: agitación, insomnio, náuseas.	Sertralina
ALCALOIDE ERGÓTICO Ergotamina	Eficacia mínima, elevado riesgo de fibrosis y ergotismo.	Triptanes
PROCINÉTICOS Metoclopramida Cleboprida (en pautas >5 días, uso habitual, dosis altas o fuera de indicación)	Mayor riesgo de reacciones extrapiramidales y de discinesia tardía en la población mayor.	Cinitaprida (período más corto posible) Domperidona (dosis máxima 10 mg/8 h, período más corto posible)

#Las alternativas sugeridas tienen carácter general y deben ser valoradas en cada paciente concreto.

REFERENCIAS

1. Eva Delgado-Silveira et al. Versión en español de los criterios STOPP/START 3. Avances en la detección de la prescripción inapropiada de medicamentos en personas mayores Revista Española de Geriatría y Gerontología, Volume 58, Issue 5, 2023
2. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2023 Jul;71(7):2052-2081.
3. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA Expert Panel Members. The EURO-FORTA (Fit fOR The Aged) List Version 2: Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. Drugs Aging. 2023 May;40(5):417-426.
4. Mann NK, et al. Potentially inadequate medications in the elderly: PRISCUS 2.0—first update of the PRISCUS list. Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 3–10

FARMACOVIGILANCIA

Metamizol y riesgo de agranulocitosis: conclusiones de la evaluación europea

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos
y Productos Sanitarios publicada el 6 de septiembre de 2024
Referencia: MUH (FV), 4/2024*

- **El PRAC ha concluido que el beneficio de metamizol supera los riesgos en las indicaciones autorizadas**
- **Se refuerza la importancia de la detección temprana de los síntomas de agranulocitosis para disminuir el riesgo de complicaciones**

Como continuación de la nota de seguridad MHU (FV), 02/2024 del 14 de junio de 2024, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de las conclusiones de la evaluación realizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) del riesgo de agranulocitosis asociado al uso del metamizol (solo o en combinación con otros principios activos) (1).

En junio de 2024, la EMA inició una revisión de los medicamentos que contienen metamizol a requerimiento de la Agencia Finlandesa de Medicamentos. La revisión se debió a la solicitud del titular de la autorización de comercialización de la retirada del único producto autorizado que contiene metamizol en ese país, tras la notificación de varios casos de agranulocitosis.

En base a la evaluación de toda la evidencia científica disponible, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) de la EMA, ha concluido que el beneficio de los medicamentos que contienen metamizol supera los riesgos en las indicaciones autorizadas y refuerza las medidas para facilitar la identificación temprana de los síntomas y el diagnóstico de la agranulocitosis. No obstante, la información disponible hasta el momento no permite descartar ni confirmar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas o genéticas específicas.

Las conclusiones de la evaluación realizada por el PRAC, deberán ser ratificadas por el Grupo de Coordinación (CMDh, por sus siglas en inglés) de la EMA, del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas.

La información actualizada se incorporará a la ficha técnica (información para profesionales sanitarios) y al prospecto (información para la ciudadanía)

de los medicamentos que contienen metamizol, que se podrán consultar en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

Se recomienda a los profesionales sanitarios y a los pacientes, seguir las indicaciones que se exponen a continuación.

Información para profesionales sanitarios

- El tratamiento con metamizol puede causar agranulocitosis, una reacción adversa muy poco frecuente, pero potencialmente mortal, debido a las infecciones que pueden aparecer.
- La agranulocitosis no depende de la dosis administrada de metamizol y sus síntomas pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, incluso poco después de su finalización. También puede ocurrir en pacientes que han sido tratados previamente sin complicaciones.
- Los pacientes deben ser informados de que suspendan el tratamiento y busquen atención médica inmediata si presentan algunos síntomas sugestivos de agranulocitosis, como fiebre, escalofríos, dolor de garganta y cambios dolorosos en las mucosas, especialmente en la boca, nariz y garganta, o en la región genital o anal. El uso del metamizol, al disminuir la fiebre, puede hacer que este síntoma pase desapercibido. De manera similar, en los pacientes que reciben terapia antibiótica, los síntomas pueden ser menos evidentes o estar enmascarados.
- Si los síntomas sugieren agranulocitosis, debe realizarse un hemograma completo de inmediato y suspender el tratamiento sin espe-

rar a los resultados.

- El metamizol no debe administrarse a pacientes que hayan experimentado previamente agranulocitosis por metamizol u otras pirazolonas o pirazolidinas (por ejemplo, medicamentos que contienen propifenzona (2), ni en aquellos pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea o enfermedades del sistema hematopoyético.
- Debido a que la agranulocitosis puede desarrollarse de manera impredecible en cualquier momento del tratamiento, y al no demostrarse la efectividad de los controles de recuento sanguíneo, se ha eliminado la recomendación de llevar a cabo dicho control.

Información para pacientes

- El metamizol es un medicamento indicado para el tratamiento del dolor agudo moderado o intenso y la fiebre alta, que puede provocar agranulocitosis (descenso brusco de un tipo de células blancas, denominadas granulocitos, que son importantes para combatir las infecciones).
- La agranulocitosis, aunque es muy poco frecuente, es una reacción adversa grave que puede ser mortal porque favorece las infecciones.
- La agranulocitosis puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento o poco después de finalizarlo, incluso si se ha utilizado previamente sin problemas.
- Si experimenta los siguientes síntomas, debe suspender el uso de metamizol y consultar a un médico de inmediato ya que podrían indicar una posible agranulocitosis: escalofríos, fiebre, dolor de garganta y úlceras dolorosas en

las mucosas, especialmente en la boca, nariz y garganta, o en la región genital o anal. Su médico realizará un análisis para medir el nivel de células de la sangre.

- Si toma metamizol para la fiebre, algunos síntomas de la agranulocitosis pueden pasar desapercibidos.
- Si está recibiendo antibióticos, los síntomas típicos de la agranulocito-

sis pueden ser menos evidentes o estar enmascarados, debido a que los antibióticos pueden reducir la manifestación de las infecciones y los síntomas característicos.

- Si alguna vez ha tenido agranulocitosis u otras alteraciones graves en el recuento sanguíneo después de haber sido tratado con metamizol u otros medicamentos de la misma clase, por ejemplo, propifenazo-

na (2) no debe tomar nunca este medicamento.

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

REFERENCIAS

[1] Algi-Mabo, Metalgial, Nolotil, Metamizol EFG (monofármacos) y Buscopresc Compositum (asociado a escopolamina; anteriormente Buscapina Compositum)

[2] Saridon comprimidos, Dolodens comprimidos recubiertos, Optalidon supositorios

Ácido salicílico tópico: embarazo

Actualmente, la información sobre el uso de ácido salicílico tópico durante el embarazo es limitada.

Se desconoce si la exposición sistémica de ácido salicílico alcanzada después de la administración tópica puede ser perjudicial para el embrión o el feto. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, hay que evitar el uso de ácido salicílico a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza, la do-

sis tiene que mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corta posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, el uso sistémico de inhibidores de la prostaglandina sintetasa puede inducir toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo puede producirse un periodo prolongado de hemorragia tanto en la madre como en el niño, y el parto puede retrasarse.

Por lo tanto, el ácido salicílico por vía tópica está contraindicado durante el último trimestre del embarazo.

Medicamentos de uso oftálmico: en el uso previsto no se prevén efectos durante el embarazo, ya que la exposición sistémica al ácido salicílico es insignificante. Los medicamentos que contienen ácido salicílico oftálmico pueden utilizarse durante el embarazo.

Atomoxetina: síndrome serotoninérgico y comportamiento agresivo, hostilidad o labilidad emocional

Se ha notificado la aparición de síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de atomoxetina con otros medicamentos serotoninérgicos como inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), otros IRSN, triptanes, opioides y antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos. Si está justificado el uso concomitante de atomoxetina con un medicamento serotoninérgico, es importante reconocer de forma temprana los síntomas del síndrome serotoninérgico. Estos síntomas pueden incluir

cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales. Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, hay que considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

En cuanto al comportamiento agresivo, se han notificado casos graves en pacientes pediátricos, incluidos casos de agresión física, comportamiento amenazante y pensamientos de dañar a otros. Hay que aconsejar a los familiares y cuidadores de pacientes pe-

diátricos tratados con atomoxetina que informen inmediatamente a un profesional sanitario si observan cambios significativos en el estado de ánimo o en los patrones de comportamiento, especialmente después de comenzar el tratamiento o cambiar la dosis. Los médicos tienen que evaluar la necesidad de ajustar la dosis o suspender el tratamiento en pacientes que experimenten cambios de comportamiento.

Además, se añade bruxismo como reacción adversa.



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

Glofitamab (medicamento utilizado en situaciones especiales): síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Se han notificado casos graves de ICANS en pacientes en tratamiento con glofitamab, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. El inicio de este síndrome puede suceder a la vez que el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), después de la resolución del SLC, o en ausencia del mismo. Las manifestaciones del ICANS pueden incluir, entre otras, confusión, bajo nivel de conciencia, desorientación, convulsiones, afasia y disfagia.

Hay que vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de ICANS

después de la administración de glofitamab y tratarlos precozmente, así como aconsejar a los pacientes buscar atención médica inmediata si aparecen signos o síntomas en cualquier momento.

Ante los primeros síntomas de ICANS, manejarlo de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la ficha técnica. Hay que interrumpir temporal o permanentemente el tratamiento con glofitamab según lo recomendado.

Debido al potencial riesgo de disminución del nivel de conciencia, hay que transmitir a los pacientes que deben evitar conducir o usar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante 48 horas después de cada una de las dos primeras dosis durante la fase de intensificación y en caso de aparición de cualquier síntoma de ICANS.

Se añade síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras como reacción adversa.

Ibuprofeno/codeína: tolerancia y trastorno por uso de opioides, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, hiperalgesia y otras reacciones adversas

Antes de iniciar el tratamiento con ibuprofeno/codeína, hay que acordar con el paciente una estrategia que incluya la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan de finalización, de acuerdo con las directrices de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, es necesario un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar la dosis, si fuera necesario. Cuando el paciente ya no requiera el tratamiento con codeína, se recomienda reducir la dosis gradualmente hasta su interrupción para evitar los síntomas de abstinencia. Si el control del dolor no es adecuado, hay que considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente. No hay que utilizar ibuprofeno/codeína durante más tiempo del necesario.

Con la administración repetida de opioides como la codeína, pueden desarrollarse tolerancia, dependencia física y psicológica, y trastorno por uso de opioides (TUO). Las dosis altas y la mayor duración del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TUO. El abuso o el mal uso intencionado de ibuprofeno/codeína pueden causar sobredosis y/o la muerte.

El riesgo de desarrollar TUO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos/as) de trastornos por uso

de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), que fumen en la actualidad o que tengan antecedentes de otros trastornos psiquiátricos (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes y durante el tratamiento, también hay que informar al paciente del riesgo de TUO y de sus signos, así como de los posibles desenlaces graves. Si se manifiestan estos signos, hay que indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico. Tras la interrupción del tratamiento, pueden aparecer síntomas de abstinencia, como inquietud e irritabilidad.

Es necesario supervisar a los pacientes para identificar signos de búsqueda compulsiva del fármaco (p. ej., solicitud de renovación anticipada del medicamento). También hay que supervisar el uso concomitante de otros opioides y fármacos psicoactivos (como las benzodiazepinas). Para el caso de pacientes con signos y síntomas de TUO, es preciso considerar la consulta con un especialista en adicciones.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño: los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de forma dependiente de la dosis. En pacientes con ACS, considere reducir la dosis total de opioides.

Hiperalgesia: al igual que sucede con otros opioides, si el control del dolor es insuficiente pese al aumento de la dosis de codeína, hay que considerar la posibilidad de hiperalgesia inducida por fármacos. Puede estar indicada la reducción de la dosis o la revisión del tratamiento.

Síndrome de Kounis: se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con productos que contienen ibuprofeno. Este síndrome se presenta con síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad que causa la constricción de las arterias coronarias y puede provocar infarto de miocardio.

Interacciones: el uso concomitante de ibuprofeno/codeína con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede producir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o la muerte.

Trastornos hepatobiliares: la codeína puede provocar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi, lo que aumenta el riesgo de síntomas de las vías biliares y pancreatitis. Por tanto, hay que administrar con precaución codeína/ibuprofeno a pacientes con pancreatitis y afecciones de las vías biliares.

Se añade síndrome de Kounis, pancreatitis y disfunción del esfínter de Oddi como reacción adversa de frecuencia no conocida.

Mosunetuzumab: síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Se han notificado casos de ICANS en pacientes en tratamiento con mosunetuzumab, incluyendo reacciones graves y potencialmente mortales. El inicio de este síndrome puede suceder a la vez que el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), después de la resolución del SLC, o en ausencia de SLC. Las manifestaciones del ICANS notificadas en los estudios clínicos incluyeron estado confusional, letargia, encefalopatía, bajo nivel de conciencia, y deterioro de la memoria. La mayoría de los casos sucedieron durante el primer ciclo.

Hay que vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de ICANS después de la administración de mosunetuzumab y aconsejarles buscar atención médica inmediata si aparecen signos o síntomas en cualquier momento.

Hay que advertir a los pacientes que es necesario que extremen la precaución mientras conducen, montan en bicicleta o usan maquinaria pesada o potencialmente peligrosa (o eviten hacerlo si presentan síntomas).

Ante los primeros síntomas de ICANS, manejarlo de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la ficha técnica. Hay que interrumpir temporal o permanentemente el tratamiento con mosunetuzumab según lo recomendado.

Se añade síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras como reacción adversa.

Prevención de riesgos del uso de topiramato durante el embarazo

Guía dirigida a profesionales sanitarios

¿Cuáles son los riesgos de topiramato si se toma durante el embarazo?

El topiramato es teratogénico. Los niños expuestos a topiramato en el útero presentan un mayor riesgo de malformaciones congénitas y de restricción del crecimiento fetal. También pueden tener un mayor riesgo de presentar trastornos del neurodesarrollo.

Malformaciones congénitas

Es bien sabido que topiramato puede causar malformaciones congénitas mayores cuando se usa durante el embarazo. Los niños de madres expuestas a topiramato en monoterapia durante el embarazo presentan un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de sufrir malformaciones congénitas graves, como labio leporino, paladar hendido, hipospadias y anomalías que afectan a varios sistemas corporales en comparación con un grupo de referencia no expuesto a fármacos antiepilépticos. El riesgo absoluto observado de malformaciones congénitas mayores después de la exposición a topiramato oscila en el rango de 4,3% (1,4% en el grupo de referencia) a 9,5% (3% en el grupo de referencia).

Los estudios indican que, en comparación con la monoterapia, existe un mayor riesgo de efectos teratogénicos asociados al uso de fármacos antiepilépticos en terapia combinada. Se ha notificado que el riesgo depende de la dosis; se observaron efectos adversos

incluso con dosis bajas.

Restricción del crecimiento fetal

Los datos de los registros de embarazo indicaron una mayor prevalencia de bajo peso al nacer (<2.500 gramos) y de ser pequeño para la edad gestacional (PEG; definido como peso al nacer inferior al percentil 10 corregido para su edad gestacional, estratificado por sexo) en niños expuestos a topiramato en comparación con un grupo de referencia.

En el Registro Norteamericano de Embarazo con Medicamentos Antiepilépticos, el riesgo de PEG en niños de mujeres que recibieron topiramato fue del 18%, en comparación con el 5% en niños de mujeres sin epilepsia que no recibieron un fármaco antiepiléptico.

Trastornos del neurodesarrollo

Los resultados de dos estudios observacionales recientes llevados a cabo en bases de datos de países nórdicos, sugieren que los niños de madres con epilepsia que tomaron topiramato durante el embarazo pueden tener un riesgo de dos a tres veces mayor de presentar trastornos del neurodesarrollo -incluidos trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual y trastorno por déficit de atención e hiperactividad comparado con niños cuyas madres con epilepsia no habían recibido medicamentos antiepilépticos.

Un tercer estudio observacional de cohortes realizado en EE.UU. no mos-

tró una mayor incidencia acumulada de estos trastornos del neurodesarrollo en hijos de madres con epilepsia que tomaron topiramato durante el embarazo, en comparación con los hijos de madres con epilepsia que no habían recibido un fármaco antiepiléptico.

Qué debe saber sobre las condiciones de la prescripción de topiramato en mujeres: Programa de prevención de embarazo:

► Topiramato está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Profilaxis de la migraña
 - En el embarazo.
 - En mujeres con capacidad de gestación que no utilizan métodos anticonceptivos altamente eficaces.
- Epilepsia
 - Durante el embarazo, a no ser que no haya una alternativa terapéutica adecuada.
 - En mujeres con capacidad de gestación que no utilizan métodos anticonceptivos altamente eficaces. La única excepción es una mujer para la que no existe una alternativa terapéutica adecuada, pero que planea un embarazo y que está completamente informada sobre los riesgos de

tomar topiramato durante el embarazo.

- ▶ El tratamiento con topiramato debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el manejo de la epilepsia o la migraña.
- ▶ Asegúrese de que su paciente esté completamente informada y comprenda los riesgos potenciales relacionados con el uso de topiramato durante el embarazo.
- ▶ Asimismo, advierta a su paciente con epilepsia sobre los riesgos de la epilepsia sin tratar para ella y el feto.
- ▶ Considere opciones terapéuticas alternativas en niñas y mujeres con capacidad de gestación en todas las indicaciones.
- ▶ La necesidad de tratamiento con topiramato en estas poblaciones se debe reevaluar al menos anualmente.
- ▶ Aconseje a la paciente que se ponga en contacto inmediatamente con usted si se ha quedado embarazada o cree que podría estarlo.

Niñas

- ▶ Haga todo lo posible para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que alcancen la menarquia.
- ▶ Explique los riesgos debidos al uso de topiramato durante el embarazo a los padres, cuidadores o personas a cargo de la niña (y a las niñas dependiendo de su edad).
- ▶ Explique la importancia de ponerse en contacto con usted una vez que la niña experimente la menarquia y sobre la necesidad de utilizar anticonceptivos altamente eficaces tan pronto como sea pertinente.

Métodos anticonceptivos

- ▶ Realice una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento para descartar embarazo.
- ▶ Advierta a la paciente sobre la necesidad de usar un método anticonceptivo altamente eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método barrera, durante todo el tratamiento y durante al menos 4 semanas después de suspender el tratamiento. Se debe proporcionar orientación

sobre los métodos anticonceptivos, preferiblemente en colaboración con un especialista (por ejemplo, ginecólogo).

- ▶ Informe a su paciente sobre la posibilidad de una disminución de la eficacia anticonceptiva si toma anticonceptivos hormonales sistémicos con topiramato. Las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales sistémicos deben utilizar también un método de barrera.

Planificación del embarazo

- ▶ Recuerde a la paciente los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo y asegúrese que los entiende.
- ▶ En pacientes con migraña busque un tratamiento alternativo.
- ▶ En pacientes con epilepsia:
 - Infórmele sobre los riesgos de la epilepsia sin tratar.
 - Explique la necesidad de planificar el embarazo.
 - Vuelva a evaluar el tratamiento con topiramato. Si es posible, cambie a un tratamiento alternativo antes de que se suspenda la anticoncepción.

• Explique que el cambio a un tratamiento alternativo en la epilepsia lleva tiempo, ya que el nuevo tratamiento se podría introducir gradualmente como complemento a topiramato y, a continuación, topiramato se retiraría gradualmente.

Si su paciente se ha quedado embarazada durante el tratamiento con topiramato

- ▶ Aconseje a la paciente que se ponga en contacto inmediatamente con usted si se ha quedado embarazada o cree que podría estarlo.
- ▶ En los pacientes con migraña detenga el tratamiento con topiramato.
- ▶ En pacientes con epilepsia:

• Revalúe el tratamiento con topiramato. Considere opciones de tratamiento alternativas o remita rápidamente a su paciente a un especialista para una nueva evaluación.

• Indique a su paciente que continúe con el tratamiento hasta su próxima consulta debido al riesgo de convulsiones repentinas con graves consecuencias para las mujeres y el feto.

• Asegúrese de que su paciente esté completamente informada y comprenda los riesgos de topiramato durante el embarazo utilizando el formulario sobre conocimiento del riesgo.

• Si se ha utilizado o se utiliza topiramato durante el embarazo, se debe realizar un seguimiento prenatal especializado.

• Durante el embarazo, topiramato se debe prescribir preferiblemente:

- En monoterapia
- En la dosis eficaz más baja.

• **(Re)evalúe la necesidad de terapia con topiramato completando el formulario de conocimiento del riesgo con la paciente al inicio del tratamiento, en la revisión anual, cuando su paciente planea un embarazo o si se haya quedado embarazada.**

• **Proporcione la Guía dirigida a la paciente.**

El Programa de Prevención de Embarazos se complementa con los documentos siguientes:

- ▶ Formulario anual de conocimiento del riesgo: documento que ayuda al médico a verificar que ha informado a la paciente y que esta ha comprendido toda la información. Este documento consta de dos partes, una para la paciente y otra para el médico.
- ▶ Guía de la paciente: información dirigida a la paciente que explica los riesgos para su descendencia y las precauciones que debe seguir durante el tratamiento.
- ▶ Tarjeta de información para la paciente (incluida en el envase del medicamento): recordatorio de los riesgos del tratamiento durante el embarazo.

Podrá encontrar esta guía y toda la documentación arriba mencionada en la web de la AEMPS <https://www.aemps.gob.es>

También puede solicitar ejemplares de estos documentos poniéndose en contacto con el titular de la autorización de comercialización.

ERRORES DE MEDICACIÓN

Posibilidad de obtener recomendaciones de dosis de insulina incorrectas en dispositivos iOS con la aplicación mySugr

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 29 de agosto de 2024
Referencia: PS, 39/2024*

- **La calculadora de bolos mySugr en dispositivos iOS puede proporcionar recomendaciones de dosis de insulina mayores de lo previsto al aplicar de forma incorrecta el valor del factor de corrección de insulina introducido**
- **Se debe actualizar la aplicación mySugr a la última versión (3.99.1) y revisar cuidadosamente los ajustes de la calculadora de bolo de mySugr, con especial atención al factor de corrección de insulina**
- **La Agencia establece una serie de recomendaciones de cómo actuar dirigidas a pacientes y personas usuarias de la aplicación**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha tenido conocimiento, a través de la empresa mySugr GmbH, Austria, de que la aplicación calculadora de bolos mySugr – Diario para Diabetes en dispositivos iOS puede proporcionar recomendaciones de dosis de insulina incorrectas. De acuerdo con la información facilitada por la empresa, el valor del factor de corrección de la insulina (ICF) introducido en esta aplicación en iOS en mmol/l puede aplicarse incorrectamente a la calculadora de bolo y hacer que las recomendaciones de insulina emitidas por la aplicación sean mayores de lo previsto. La administración de dosis de insulina mayores de las necesarias puede dar lugar a hipoglucemia en el paciente.

Para evitarlo, se debe actualizar la aplicación mySugr a la última versión (3.99.1) y revisar cuidadosamente los ajustes de la calculadora de bolo de mySugr, con especial atención al ICF para asegurarse de que está ajustado como estaba previsto.

La aplicación mySugr Bolus Calculator gestiona la diabetes insulino-

pendiente mediante el cálculo de una dosis de insulina de bolo o ingesta de carbohidratos basándose en los datos de terapia del paciente. La Calculadora de Bolos mySugr está integrada en la aplicación mySugr – Diario para diabetes.

Los productos sanitarios compatibles para las personas usuarias de esta aplicación en dispositivos iOS en España son:

Accu-Chek Aviva Connect
Accu-Chek Guide
Accu-Chek Guide Me
Accu-Chek Instant
Novo Nordisk Novo Pen

La aplicación mySugr – Diario para Diabetes está disponible en la plataforma de descarga de aplicaciones AppStore para dispositivos iOS.

Situación actual en España

La empresa ha enviado una nota de aviso dirigida a pacientes y personas usuarias para informar del problema detectado y de las acciones a seguir. Esta información se ha remitido por co-

reo electrónico y mediante una notificación al iniciar la aplicación.

Información para pacientes

- Actualice inmediatamente la aplicación mySugr a la última versión (3.99.1).
- Tras la actualización, revise cuidadosamente los ajustes de la calculadora de bolo de mySugr y preste especial atención al factor de corrección de insulina (ICF) para asegurarse de que está ajustado como estaba previsto.
- Revise cuidadosamente los ajustes de la calculadora de bolo de mySugr antes de administrar la insulina, basándose en la recomendación del bolo, tanto la primera vez tras la modificación de los ajustes, como de forma periódica a partir de ese momento.
- Si tiene alguna pregunta o problema con su aplicación mySugr, póngase en contacto con el equipo de Atención al Cliente en support@mysugr.com.



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

Errores de medicación originados en la etapa de prescripción (duplicidad de medicamentos)

Características del error

A través del Portal de Uso Seguro del Medicamento (PUSM), durante el primer trimestre de 2022, hemos tenido conocimiento, de 367 errores de medicación (46,93% del total del trimestre), originados en la etapa de la prescripción. En 27 casos (7,36%) el error se ha debido a una duplicidad en la prescripción en el MUP (Módulo Único de Prescripción). La procedencia de los mismos fueron los diferentes ámbitos asistenciales, pero en su mayoría se notificaron desde la Red de Farmacias Centinela. Algunos de los casos sobre duplicidad e lan prescripción fueron los siguientes:

- Paciente con prescripción en MUP de digoxina 1 comp. al día, y se le añaden 5 ml cada 8 horas de Lanacordin® pediátrico (1 gramo de digoxina al día en total). Acude a urgencias del hospital y también le prescriben ambos tratamientos aunque no se le llegó a administrar el Lanacordin. Al monitorizar en el hospital la digoxina estaba en rango infraterapéuticos, por lo que se lo debía administrar correctamente.
- Paciente con prescripción errónea de Eutirox®, se indicaba 2 comprimidos 75 mcg cada 7 horas, debido a lo cual se le dispensaba y se administraba mayor cantidad de la que debería.
- Paciente a la que se le detecta duplicidad en la prescripción,

por un lado Nolotil® capsulas y por otro metamizol capsulas. Según posología le salen 9 cajas mensuales de metamizol 575 mg.

- Se detecta duplicidad en la prescripción, por principio activo (furosemida) y por marca (Seguril®).
- Paciente que tiene prescritos 5 envases de Optovite B12 además de otro envase prescrito por principio activo, lo que hacen un total de 6 envases al mes.
- Se detecta prescripción duplicada del medicamento por marca comercial (Protopic® 0,1%) y por principio activo (tacrólimus).
- Se detecta prescripción duplicada de sertralina a diferentes dosis.
- Se detecta prescripción errónea de Bexsero® aparecen 10 envases cada mes.
- Se detecta prescripción duplicada de Voltaren® 50mg 40 comp y del principio activo.
- Paciente con prescripción dos medicamentos que contiene el mismo principio activo Tromalyt® y ácido acetilsalicílico.
- Se detecta paciente con prescripción duplicada de lorazepam en distintos envases.
- Paciente mayor polimedica-do, con medicación duplicada

tanto de hidroclorotiazida 25 mg como de Aremis® (sertralina). La paciente conoce su medicación, pero no tiene capacidad para entender que son lo mismo. Se lleva la medicación correcta porque siempre viene con los cartones de la medicación que necesita.

- Paciente en tratamiento con Atarax 25 mgr 25 comp. y se incluye Atarax 25 mgr 50 comp. por falta de la primera en la oficina de farmacia, pero se olvida borrar la primera de la prescripción. Cuando en la farmacia volvieron a tener la primera, cada vez que el paciente iba, le daban un envase de 25 comp. y otro de 50 comp. por lo que acumulaba varias cajas.
- Paciente que acude a consulta del Médico de AP y refiere que el neurólogo le ha pautado Pradaxa® y le ha retirado el Sintrom®, pero éste último aún permanece activo.

Nota: Las transcripciones de las notificaciones pueden ser literales para evitar interpretaciones equivocadas

Recomendaciones:

- Para evitar duplicidades y posibles errores de medicación, revisar la medicación siempre que se incluyan presentaciones adicionales en la prescripción y cerciorarse quedan cerradas las no actualizadas.

"Disponer del genotipo de CYP2D6, CYP2C19 y CYP2B6 puede ayudar a mejorar la respuesta y disminuir los efectos secundarios de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina".

"La implementación de un panel farmacogenético de 12 genes redujo significativamente el riesgo de reacciones adversas a medicamentos en un 30%".



CASO CLÍNICO

Opioides y CYP2D6

Antía GÓMEZ FERNÁNDEZ y Ana CASAJÚS REY
 Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Introducción

Los opioides son un amplio grupo de fármacos que se emplean como tratamiento analgésico para el dolor agudo y crónico, así como para el alivio sintomático de la tos improductiva (1). Entre ellos podemos encontrar la morfina, la codeína y el tramadol. Sin embargo, estos fármacos pueden ocasionar importantes reacciones adversas cuya frecuencia muestra una gran variabilidad interindividual. Entre los más comunes podemos encontrar: náuseas, estreñimiento, picor y depresión respiratoria (1).

Muchos de los opioides más asiduamente usados en el día a día, como codeína y tramadol, son metabolizados por el CYP2D6, habiéndose estudiado la relación entre variantes de este gen y la seguridad y efectividad de estos fármacos. A continuación, se expone un caso clínico de intoxicación mortal por morfina en un lactante varón sano y en su madre, a la que se le había prescrito codeína (3).

Caso clínico

Lactante varón sano a término, nacido por vía vaginal, mostró periodos intermitentes de dificultad para la lactancia y letargia a partir del séptimo día. En la visita pediátrica del día 11, el pediatra observó que el bebé había recuperado el peso que tenía al nacer.

El día 12, sin embargo, tenía la piel grisácea y su ingesta de leche había disminuido. Se le encontró muerto el día 13. A la madre se le había recetado un preparado combinado de codeína 30 mg y paracetamol 500 mg después del parto para el dolor de la episiotomía (inicialmente dos comprimidos cada 12 h, reducidos a la mitad de la dosis a partir del segundo día debido a somnolencia y estreñimiento). Siguió tomando los comprimidos durante dos semanas. La autopsia no mostró anomalías anatómicas. La concentración sanguínea de morfina (metabolito activo de la codeína) era de 70 ng/mL, medida por cromatografía de gases-espectrometría de masas, un nivel muy superior al habitual en madres tratadas con codeína (<2.2 ng/ml) (27) y la concentración de codeína en leche materna fue de 87 ng/mL, cuando el nivel esperado es de <21 ng/mL cuando se administra 60 mg cada 6 h.

Se genotipó de manera retrospectiva a la madre para CYP2D6 y resultó ser metabolizadora ultrarrápida.

Discusión y conclusión

La codeína es un analgésico de uso común antiguamente usado habitualmente después del parto para el dolor asociado a la episiotomía y la cesárea. La principal ruta metabólica de la codeína ocurre en el hígado donde se

metaboliza por CYP3A4 a metabolitos inactivos y solo un 10% se metaboliza por CYP2D6 a morfina, que es su metabolito más activo. Posteriormente, la morfina, a través de diferentes reacciones que implican UGTs (entre ellos el UGT1A1), es metabolizada a metabolitos menos activos para su posterior excreción.

El genotipo de CYP2D6 que presentaba la madre conduce a una mayor formación de morfina a partir de codeína, lo que concuerda con la somnolencia y el estreñimiento que experimentó con la dosis habitual (2). El cuadro clínico y de laboratorio del neonato es compatible con una toxicidad opiácea que fue lo que condujo a la muerte neonatal (3). La mayoría de los efectos analgésicos y depresores del sistema nervioso central de la codeína son secundarios a su metabolismo a morfina por CYP2D6 (3). Los neonatos tienen invariablemente una capacidad disminuida para metabolizar y eliminar la morfina ya que no expresan UGTs (3).

En la Unidad de Farmacogenética del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa, se ofrece el genotipado de muchas variantes que se relacionan con la respuesta a diferentes fármacos, entre ellos el gen CYP2D6.

REFERENCIAS

1. AEMPS. Ficha técnica Codeisan 28,7 mg comprimidos [Internet]. 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1778/1778_ft.pdf
2. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet Lond Engl*. 19 de agosto de 2006;368(9536):704.
3. Meny RG, Naumburg EG, Alger LS, Brill-Miller JL, Brown S. Codeine and the breastfed neonate. *J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc*. diciembre de 1993;9(4):237-240.



"Los pacientes portadores de alelo HLA-B*15:02 tienen alto riesgo de reacciones adversas cutáneas graves por fenitoína y carbamacepina".

FARMACOECONOMIA

El cribado farmacogenético para elegir el tratamiento del trastorno depresivo mayor es coste-efectivo en el Sistema Sanitario Español

Lopez-Saavedra J, Abad-Santos F. Cost-effectiveness of pharmacogenetic screening in the management of

major depressive disorder in the Spanish Healthcare System.

J Affect Disord. 2024 Nov 15;365:597-605. doi: 10.1016/j.jad.2024.08.154. Epub 2024 Aug 24. PMID: 39187185.

Antecedentes: El trastorno depresivo mayor (TDM) representa una carga económica considerable en España. El cribado farmacogenético (PGx) para orientar la elección de la medicación antidepressiva en pacientes con TDM produce mayores tasas de respuesta y remisión, lo que podría reducir tanto los costes sanitarios como los indirectos.

Métodos: Construimos un modelo probabilístico de Markov de coste-efectividad con microsimulación utilizando Tree Age Pro 2022, simulando una cohorte de pacientes del Sistema Sanitario Español que inician tratamiento antidepressivo para TDM y comparando el cribado PGx antes de iniciar el tratamiento antidepressivo frente a ningún cribado (sin PGx). Realizamos un análisis de sensibilidad probabilístico utilizando la simulación de Monte Carlo con microsimulación, configurado para 1000 iteraciones y 1000 ensa-

yos de microsimulación, tanto desde la perspectiva de la sociedad como de los proveedores de atención sanitaria, para un horizonte temporal de 3 años.

Resultados: Desde una perspectiva social, el modelo estimó un coste medio de 3172,85 € y una efectividad de 2,64 años de vida ajustados por calidad (AVAC) para la estrategia No PGx, y un coste medio de 1687,02 € y una efectividad de 2,84 AVAC para la estrategia PGx. La ratio de incremento coste-efectividad medio fue de -7820,56 €/AVAC, lo que indica que la estrategia de farmacogenética supone un ahorro para la sociedad. Desde la perspectiva del proveedor de atención sanitaria (sin considerar los costes indirectos), el coste medio fue de 662,62 € para la estrategia No PGx y de 446,60 € para la estrategia PGx. La ratio de incremento coste-efectividad medio fue de -1130,16 €/AVAC, lo que indica que la estrategia de farmacogenética también

supone un ahorro para el sistema sanitario.

Limitaciones: Deben tenerse en cuenta la heterogeneidad de los datos de entrada de la bibliografía, la necesidad de suposiciones de distribución homogénea de las variables y los acontecimientos en la población y el tiempo, y las limitaciones inherentes del análisis de coste-efectividad. El modelo omite las terapias combinadas (mediación antidepressiva con estabilizadores del ánimo, antipsicóticos, terapia cognitivo conductual...).

Conclusiones: El cribado de PGx en TDM previo al inicio de la medicación antidepressiva es una estrategia dominante en el Sistema Nacional de Salud español.

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. 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; susana.almenara@salud.madrid.org; antia.gomez@salud.madrid.org; raulmiguel.parra@salud.madrid.org; crdelmoral@salud.madrid.org; bjorgfabio.mejias@salud.madrid.org; lucia.canamero@salud.madrid.org; francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org*