



## :: ÍNDICE ::

# *Adherencia y seguridad de la profilaxis pre-exposición para el virus de la inmunodeficiencia humana*

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

- *H. pylori* en Atención Primaria

### ARTÍCULO

- Adherencia y seguridad de la profilaxis pre-exposición para el virus de la inmunodeficiencia humana

### ENSAYO CLINICO COMENTADO

- Un paso más en el tratamiento de la obesidad: tirzepatida, análisis del ensayo clínico SURMOUNT-3

### FARMACOGENÉTICA

- Efectividad clínica y coste-efectividad de las pruebas genéticas (*CYP2C19*) para resistencia a clopidogrel tras un accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio: una revisión sistemática y modelo económico

### USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

- Cambio de insulina por cese de comercialización de varias insulinas

### SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS

- Actualización de la situación de suministro de los medicamentos análogos del GLP-1

### FARMACOVIGILANCIA

- Alopurinol: interacciones con 6-mercaptopurina y azatioprina
- Empaglifozina: cetoacidosis, aumento del hematocrito, fimosis

### ERRORES DE MEDICACIÓN

- Posible administración errónea de insulina en bombas Minimed de las series Paradigm, 600 y 700 debido a cambios en la presión atmosférica

### CASO CLÍNICO

- Un paciente depresivo con resistencia poco clara al tratamiento

## EDITORIAL

### CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García  
Ainhoa Aranguren Oyarzábal  
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  
Edgardo Lovell Gaspari  
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  
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 Rodríguez Lopez  
MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:  
Raúl Parra Garcés  
Cristina Ramos del Moral  
Fabio Mejias Fernández  
Lucía Cañamero García  
TÉCNICO DE LABORATORIO:  
Alejandro de Miguel Cáceres  
Marcos Navares Gómez  
Ángel Llancho Sánchez  
Carmen Rabadán Ungo  
SECRETARIA DEL SERVICIO:  
Marisa Fernández Mora  
Rebeca Manzanares López  
DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y SECRETARÍA:  
María Fagoaga Torija  
SERVICIO DE FARMACIA:  
JEFE DE SECCIÓN  
Ainhoa Aranguren Oyarzábal  
FARMACÉUTICOS ADJUNTOS:  
Amparo Ibáñez Zurriaga  
Tomás Gallego Aranda  
Esther Ramírez Herráiz  
Estefanía Alañón Plaza  
María Pérez Abánades  
Jose María Serra López-Matencio  
Silvia Ruiz García  
Alberto Cavo García  
Beatriz Ramos Martínez  
Ana Álvarez Yuste  
FARMACÉUTICOS INTERNOS RESIDENTES  
Guillermo Escudero Sánchez  
Patricia Duque Tebar  
Alba Collado Mohedano  
Sara García Lobato  
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:  
https://www.comunidad.madrid/hospital/laprincesa/pro-  
fesionales/servicios-centrales/farmacologia-clinica

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/pro-  
fesionales/servicios-centrales/farmacologia-clinica

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/pro-  
fesionales/servicios-centrales/farmacologia-clinica

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/pro-  
fesionales/servicios-centrales/farmacologia-clinica

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/pro-  
fesionales/servicios-centrales/farmacologia-clinica

## H. pylori en Atención Primaria

El descubrimiento de la infección por *Helicobacter pylori* como causa principal de gastritis crónica, úlcera péptica y cáncer gástrico, fue una verdadera revolución. Más si cabe cuando los ensayos clínicos visualizaron que la tal infección podía erradicarse farmacológicamente. Ello condujo, lógicamente, a una mejoría de la sintomatología dispéptica, a la prevención de la recurrencia de úlcera péptica con sus complicaciones y a la reducción del riesgo de cáncer gástrico.

Con frecuencia el descubrimiento de una nueva terapia medicamentosa para tratar una determinada enfermedad necesitada de la misma, se anuncia a bombo y platillo como una verdadera revolución. Este término, de tanto utilizarse, corre el riesgo de caer en la banalidad. Pero si consideramos que medio mundo está infectado por *H. pylori*, que la úlcera péptica llevaba a graves complicaciones como la perforación gástrica, con la necesidad de una cirugía dramática, quizás sí que podamos utilizar el término "revolucionario" para el descubrimiento de este microorganismo y de la estrategia terapéutica para su erradicación.

Si al *H. pylori* le gusta vivir en el medio ácido gástrico, para combatirlo lo suyo será disminuir esa acidez con un eficaz inhibidor de la bomba de protones, omeprazol, pantoprazol... Y darle la puntilla con una combinación de al menos dos antibióticos, por ejemplo, claritromicina y amoxicilina. La aparición de resistencias dio paso a la terapia cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina, amoxicilina y metronidazol.

Los registros europeos relacionados con la eficacia de los tratamientos erradicadores de *H. pylori* se basan en datos procedentes de la atención especializada, los gastroenterólogos. Sin embargo, en Atención Primaria se tratan infinidad de pacientes con infección por *H. pylori*. Cabe pues hacerse algunas preguntas: ¿Cuál es el porcentaje de erradicación de la bacteria? ¿Cómo se traduce esa erradicación en los síntomas dispépticos? ¿Cuándo se debe derivar al paciente al gastroenterólogo? ¿Qué terapia es la más eficaz, la triple o la cuádruple, con bismuto o sin él? ¿Con qué frecuencia se utiliza una prueba diagnóstica no invasiva, por ejemplo, la prueba del aliento con urea, para certificar la erradicación? Muchas de estos interrogantes podrían obtener respuesta en un estudio farmacoepidemiológico realizado en una gran base de datos de historias clínicas bien documentadas, por ejemplo, en BIFAP.

BIFAP es el acrónimo de la Base de datos informatizada para la Investigación Farmacoepidemiológica de registros médicos en el Ámbito Público. Durante sus etapas iniciales de creación y diseño, el doctor Francisco de Abajo Iglesias contribuyó a la cristalización de tan interesante fuente de historias clínicas de atención primaria, con la colaboración de varias comunidades autónomas y sociedades científicas médicas. BIFAP se financia y administra por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Se nutre de los datos registrados por los médicos de familia y pediatras de atención primaria en la historia clínica electrónica.

La Fundación Teófilo Hernando tiene entre sus objetivos el apoyo a la investigación biomédica tanto preclínica como clínica. En el marco de esta última, la Fundación ha apoyado estudios farmacoepidemiológicos llevados a cabo por el grupo de farmacología clínica del Hospital Príncipe de Asturias, en la Universidad de Alcalá de Henares, que lidera el profesor Francisco de Abajo, catedrático de farmacología clínica. Algunos de esos estudios se relacionaban con los antiinflamatorios no esteroideos y el riesgo de enfermedades cardiovasculares, incluyendo la medicación SYSADOA utilizada en el tratamiento de la artrosis, como el condroitín sulfato. Estos estudios retrospectivos poscomercialización no tienen el valor científico de los ensayos clínicos prospectivos. Sin embargo, sí que proporcionan valiosos datos que pueden generar nuevas hipótesis de trabajo para dar respuesta a una determinada pregunta.

Más recientemente, la Fundación ha apoyado un proyecto de investigación relacionado con el estudio de los tratamientos que el médico de Atención Primaria prescribe a sus pacientes portadores del *H. pylori*, que sufren problemas dispépticos. En este estudio se utilizará la gran base de datos BIFAP, que actualmente cuenta con una veintena de millones de historias clínicas bien documentadas y contrastadas.

Para realizar esta necesaria investigación farmacoepidemiológica, han aunado fuerzas y saberes complementarios los grupos del doctor de Abajo y del doctor Javier Gisbert, del Servicio de Digestivo de La Princesa. Con la vasta experiencia del primer grupo en el manejo de BIFAP y en estudios farmacoepidemiológicos y la no menos vasta experiencia del segundo grupo diagnosticando y tratando pacientes dispépticos infectados con *H. pylori*, es seguro que saldrán a la luz los datos necesarios para dar respuesta a todos

los interrogantes arriba formulados, sobre la calidad y eficacia de los muchos tratamientos que se hacen en Atención Primaria de los pacientes con dispepsia portadores de la infección.

Estas respuestas son necesarias si se quiere mejorar la atención sanitaria de estos pacientes. Otra cosa es que puedan implementarse en un plazo razonable las correcciones en los hábitos de prescripción de los médicos de Atención Primaria, a resultados de las conclusiones que emerjan de este interesante estudio. Es muy probable que

de sus resultados puedan establecerse programas nacionales centrados en la educación y el acceso directo a métodos diagnósticos y farmacoterápicos en el ámbito de la Atención Primaria, que conduzcan a la erradicación total del *H. pylori*.

Antonio G. GARCÍA  
Médico y farmacólogo clínico

## ARTÍCULO

### **Adherencia y seguridad de la profilaxis pre-exposición para el virus de la inmunodeficiencia humana**

Patricia DUQUE TEBAR, Alberto CALVO-GARCÍA, Lucio Jesús GARCÍA-FRAILE FRAILE\*, María PÉREZ ABÁNADES, Esther RAMÍREZ HERRÁIZ, Jose María SERRA LOPEZ-MATENCIO, Ainhoa ARANGUREN OYARZABAL  
Servicio de Farmacia. \*Servicio de Medicina Interna-Infeciosas. Hospital Universitario de La Princesa

#### Introducción

La profilaxis pre-exposición (PrEP) es una intervención que ha demostrado ser coste-efectiva en la prevención del contagio por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), especialmente para personas de alto riesgo de contagio. Esta estrategia está incluida en el programa conjunto de la Naciones Unidas sobre VIH y síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA (ONUSIDA), enfocado a conseguir el fin de la pandemia causada por el VIH, junto con otras estrategias para conseguir los objetivos ONUSIDA 95-95-95 para el año 2030 (que el 95% de las personas que viven con VIH conozcan su estado serológico, que el 95% de los pacientes diagnosticados tengan acceso al tratamiento, y que el 95% de los pacientes en tratamiento con anti-retrovirales tengan supresión virológica) (1).

En el año 2020, se elaboró el "Manual de implementación de un Programa de Profilaxis Pre-exposición al VIH en España" (SIPrEP), incluido en el Plan Nacional del SIDA del Ministerio de Sanidad (2). Posteriormente en el año 2021, la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid adaptó este manual con el fin de implementar el programa en la región (3). A partir de ese documento, se implementó entre los Servicios de Medicina Interna e Infeciosas y Farmacia la atención al usuario en tratamiento con PrEP en el Hospital Universitario de la Princesa,

con un seguimiento trimestral por ambos servicios.

El medicamento indicado y financiado para la PrEP en España es la combinación de dos fármacos, emtricitabina y tenofovir dixoproxilo (TDF), ambos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. La posología habitual es un comprimido de 200/245 mg cada 24 horas, pauta que se conoce como continua. Existe otra posología o pauta a demanda, indicada para pacientes de bajo riesgo de contagio del VIH que consiste en tomar dos comprimidos en el periodo comprendido entre las 2-24 horas previas a la exposición prevista, continuar con un comprimido cada 24 horas mientras dure la exposición, y finalizando siempre la profilaxis a las 48 horas de la última exposición de riesgo. Esta última pauta no se encuentra financiada (3).

Los criterios para inicio de PrEP son los siguientes: tener descartada la infección por el VIH, cumplir las recomendaciones y adherirse a un programa de seguimiento en el tiempo, no tener contraindicación clínica o analítica para el fármaco autorizado y cumplir los criterios de la indicación financiada. Dichos criterios de financiación, siempre en combinación con prácticas sexuales más seguras para reducir el riesgo de infección, se restringen a usuario con una edad superior a 16 años, independientemente del sexo al nacer y la orientación sexual que cum-

plan al menos dos de los siguientes criterios en el último año (3):

- o Más de 10 parejas sexuales diferentes.
- o Práctica de sexo anal sin protección.
- o Uso de drogas relacionado con el mantenimiento de relaciones sexuales sin protección.
- o Administración de profilaxis post-exposición en varias ocasiones.
- o Al menos una ITS bacteriana.

Existen países en los que ya hay una amplia experiencia con la PrEP, debido a que esta estrategia lleva implementada varios años. No obstante, en España debido a su reciente financiación, se requieren estudios para evaluar dicha estrategia en distintos aspectos. Uno de ellos es la adherencia al tratamiento con PrEP, ya que se ha demostrado que esta adherencia está relacionada con la efectividad del tratamiento. Por otro lado, la seguridad también es un factor importante y a vigilar, ya que los fármacos indicados para la PrEP pueden asociarse a toxicidad incluso cuando se toman adecuadamente.

#### Objetivos

El objetivo principal del presente estudio fue evaluar la adherencia y seguridad a la PrEP en los usuarios en tratamiento en el Hospital Universitario de La Princesa (HLPR).

**Material y métodos**

Se llevó a cabo un estudio observacional y retrospectivo. Los criterios de inclusión fueron: usuarios en tratamiento PrEP entre junio y agosto del 2024, con un seguimiento mínimo por los servicios de Enfermedades Infecciosas y Farmacia de al menos tres meses. Como criterios de exclusión se definió estar en tratamiento con PrEP a demanda y la pérdida de seguimiento. El periodo de recogida de datos fue agosto del 2024.

Se recogieron datos socio-demográficos (sexo y edad), diagnóstico de infecciones de transmisión sexual (ITS), tiempo en tratamiento con PrEP, otros tratamientos concomitantes, y datos sobre adherencia y seguridad. Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica (HCIS).

La adherencia se analizó por dos métodos indirectos, uno de ellos subjetivo, el *Simplified Medication Adherence Questionnaire* (SMAQ) (Tabla 1), cuestionario validado para pacientes con infección por VIH (4), y otro objetivo, la tasa de posesión de medicación (TPM) (5).

El SMAQ está formado por 6 preguntas, y permiten clasificar al usuario en adherente y no adherente con un porcentaje de adherencia. Este cuestionario considera que un usuario es adherente cuando se responden todas las preguntas en el sentido de adherencia y, por tanto, se obtiene un porcentaje en el SMAQ del 100% (4).

La TPM se obtiene dividiendo los comprimidos dispensados en la revisión anterior entre los días que han pasado entre dicha dispensación (teniendo en cuenta los comprimidos sobrantes que refiere el paciente). Se considera al usuario adherente cuando la TPM es  $\geq 0,8$  (5).

Los datos se recogieron en un cuaderno de recogida de datos en Excel. En las variables cualitativas los datos se expresaron en número y porcentaje, y en las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación estándar (DE).

**Resultados**

Un total de 339 usuarios estaban en tratamiento con PrEP, de los cuales 321 cumplieron los criterios de inclu-

En los tres meses previos:	Respuesta Posible
1. Alguna vez ¿Olvida tomar la medicación?	• Sí • No
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?	• Sí • No
3. Alguna vez ¿deja de tomar los fármacos si se siente mal?	• Sí • No
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?	• Sí • No
5. En la última semana ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?	A: ninguna B: 1-2 C: 3-4 D: 5-6 E: más de 6
6. En los últimos 3 meses ¿cuántos días completos no tomó la medicación?	Ninguno, entre uno y dos días, más de 2 días

Una persona se considera no adherente si contesta cualquier respuesta en el sentido de no adherencia, y en cuanto a las preguntas de cuantificación, si refiere haber perdido más de dos dosis en la última semana o refiere no haber tomado más de dos días completos la medicación en los últimos tres meses.

Usuarios adherentes o SMAQ=100%	172 (53,6%)
Usuarios no adherentes o SMAQ<100%	147 (45,8%)
Rango de adherencia 95-100%	118 (36,9%)
Rango de adherencia 85-94%	26 (8,1%)
Rango de adherencia 65-84%	0 (0,0%)
Rango de adherencia 30-64%	1 (0,3%)
Adherencia <30%	2 (0,6%)
Sin resultado de SMAQ	2 (0,6%)

sión. 318 (99,1%) usuarios fueron hombres con una edad media de 36,8 (8,9) años. El tiempo medio de tratamiento con PrEP fue de 12,4 (31,5) meses. 174 (54,4%) usuarios tenían tratamiento concomitante, y 46 (14,4 %) usuarios tomaban suplementación deportiva (proteínas y/o creatina). 176 (55,0%) usuarios fueron diagnosticados con alguna ITS y 74 (23,1%) usuarios con dos o más ITS.

En base al cuestionario SMAQ, 172 (53,8%) usuarios fueron adherentes al tratamiento con PrEP. La distribución por categorías de adherencia según el cuestionario SMAQ se muestra en la Tabla 2.

Por otro lado, la TPM media fue de 0.96 (0,07), siendo 311 (97,2%) usuarios adherentes al tratamiento con PrEP.

Un total de 63 (19,6%) usuarios presentaron algún efecto adverso (EA). Únicamente en un usuario el tratamiento fue suspendido por toxicidad renal. Los resultados de seguridad por EA se recogen en la Tabla 3.

Hipofosfatemia	33 (10,3%)
Diarrea	8 (2,5%)
Dolor abdominal	7 (2,2%)
Náuseas	6 (1,9%)
Insuficiencia renal	6 (1,9%)
Mareos	1 (0,3%)
Dolor de cabeza	1 (0,3%)
Insomnio	1 (0,3%)

**Discusión**

La PrEP es una estrategia coste-efectiva para la prevención del contagio por el VIH que no solo tiene un

beneficio a nivel individual, también supone una medida de salud pública con el fin de frenar la expansión de la infección (1). En España, desde su financiación en el año 2019, se ha incrementado su utilización, y concretamente en la Comunidad de Madrid a partir del año 2021-2022 cuando se adaptó el programa SIPrEP del Ministerio de Sanidad a la región (2,3). En el HLPR el éxito del programa de PrEP es indiscutible, con 339 usuarios en tratamiento hasta agosto del 2024 (siendo el número de usuarios superior si se tienen en cuenta los usuarios que han estado en tratamiento en algún momento desde el inicio del programa).

En este estudio se planteó evaluar la adherencia al tratamiento con PrEP ya que una mala adherencia está relacionada con una disminución en la efectividad del tratamiento y por tanto mayor riesgo de infección de por VIH en aquellos usuarios con relaciones sexuales de riesgo (6). Más de la mitad de los usuarios fueron adherentes al tratamiento según el cuestionario SMAQ. De los usuarios que no fueron adherentes, en la mayoría de ellos las tasas de adherencia estuvieron entre el 95-100%. Por otro lado, los datos en la TPM muestran una elevada adherencia al tratamiento con PrEP, con una TPM media cercana al 1.

Estos hallazgos muestran una diferencia en los resultados de adherencia obtenidos por ambos métodos. Esta diferencia podría ser debida a dos factores. El primer factor está relacionado

con el hecho de que el cuestionario SMAQ es más restrictivo que la TPM, ya que el primero sólo considera al usuario adherente cuando se obtiene un 100% de adherencia, mientras que la TPM considera al usuario adherente cuando la tasa es  $\geq 0,8$  (4,5). El segundo factor podría estar relacionado con que los usuarios tienden a acumular medicación en casa, por lo que las TPM calculadas son superiores a las reales. Hay que mencionar, además, la limitación del SMAQ propia de los cuestionarios de adherencia, ya que son métodos subjetivos que dependen del usuario. Por último, más del 50% de los usuarios tomaban tratamiento concomitante, lo que pudo influir en la alta adherencia a la PrEP al tener ya la rutina de tomar medicación y evitar olvidos de administración.

El perfil de seguridad del tratamiento con PrEP en este estudio mostró que más de la mitad de los usuarios experimentaron al menos un EA. El principal EA fue la hipofosfatemia, en el contexto de tubulopatía renal proximal que se ha descrito como EA frecuente del TDF (7). También hay que mencionar la insuficiencia renal que, aunque fue menos frecuente que la hipofosfatemia, llevó a la interrupción del tratamiento en un usuario, el cual inició posteriormente tratamiento con FTC/emtricitabina alafenamida, sal del tenofovir que presenta menos toxicidad a nivel renal que el TDF por requerir menos dosis para alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos (en el caso de PrEP 25 mg) (7,8). Existen otros factores que puede

potenciar la toxicidad renal del TDF, como son la edad o el tratamiento concomitante con fármacos nefrotóxicos. En el caso de la edad, la población de nuestro estudio era joven, con una media de edad de 37 años, por lo que pudo tener menos influencia en potenciar esta nefrotoxicidad del TDF. Sin embargo, más del 50% de los usuarios tomaban tratamiento concomitante, y un 15% suplementación deportiva. Se ha demostrado que el exceso de proteínas en la dieta, ya sea en forma de suplementos proteicos o de creatina, puede generar alteración en el filtrado glomerular y por tanto potenciar la nefrotoxicidad del TDF.

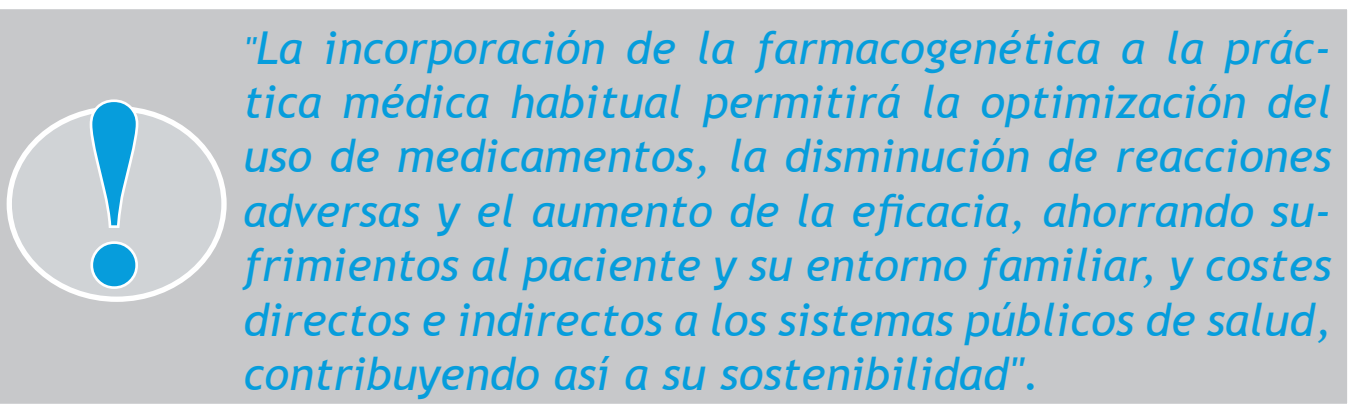
Por otro último, los EA relacionados con el tracto digestivo (diarrea, dolor abdominal y nauseas), los cuales están descritos como EA frecuentes con la emtricitabina/TDF, fueron autolimitados y con resolución en los primeros días del tratamiento (7).

### Conclusión

La adherencia al tratamiento con PrEP en los usuarios del HLPR fue elevada, con diferencia en los resultados obtenidos entre el cuestionario SMAQ y la TPM, con un perfil de seguridad favorable, siendo la mayoría de los EA leves y autolimitados. A pesar de ello, se requieren más estudios para evaluar posibles factores predictores de adherencia al tratamiento, así como las diferencias entre ambos métodos de adherencia; y factores predictores de seguridad del tratamiento con PrEP.

### REFERENCIAS

1. Actualización mundial sobre el SIDA 2023. Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA). 2023.
2. Manual para la implementación del programa de Profilaxis Pre-exposición al VIH en España. Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad. 2020.
3. Desarrollo de un programa de Profilaxis Pre-Exposición (PrEP) en adultos y adolescentes para la Prevención de la Infección por VIH en la Comunidad de Madrid. Viceconsejería de Asistencia Sanitaria y Salud Pública. SERMAS. 2022.
4. Knobel H, Alonso J, Casado JL, et al; GEEMA Study Group. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. AIDS. 2002 Mar 8;16(4):605-13. doi: 10.1097/00002030-200203080-00012.
5. McMahon JH, Jordan MR, Kelley K, et al. Pharmacy adherence measures to assess adherence to antiretroviral therapy: review of the literature and implications for treatment monitoring. Clin Infect Dis. 2011 Feb 15;52(4):493-506. doi: 10.1093/cid/ciq167.
6. O Murchu E, Marshall L, Tejeur C, et al. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. BMJ Open. 2022 May 11;12(5):e048478. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048478.
7. Ficha técnica de Truvada. Agencia Española del Medicamento. On-line. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04305001/FT\\_04305001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04305001/FT_04305001.html).
8. Ficha técnica de Descovy. Agencia Española del Medicamento. On-line. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161099003/FT\\_1161099003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161099003/FT_1161099003.html).



*"La incorporación de la farmacogenética a la práctica médica habitual permitirá la optimización del uso de medicamentos, la disminución de reacciones adversas y el aumento de la eficacia, ahorrando sufrimientos al paciente y su entorno familiar, y costes directos e indirectos a los sistemas públicos de salud, contribuyendo así a su sostenibilidad".*

## ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

### *Un paso más en el tratamiento de la obesidad: tirzepatida, análisis del ensayo clínico SURMOUNT-3*

Vidal ARREBA BLANCO, Patricia GUAITA MEDINA, Cayetana TOBÍA SANZ

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

#### Contexto clínico y características del fármaco

La prevalencia creciente de obesidad, que ya alcanza los 880 millones de personas según la OMS en 2022 (1), y los recientes descubrimientos farmacológicos al respecto, así como el estudio de los múltiples mecanismos por los que el exceso de tejido adiposo genera enfermedad, han hecho que las alternativas terapéuticas para el tratamiento de esta enfermedad estén a la orden del día.

Hasta hace poco, los cambios de estilo de vida se consideraban la piedra angular en el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, el principal problema que se presenta es que estas medidas terapéuticas sólo consiguen, en la mayoría de los casos, reducir el peso entre un 5-8%, resultando insuficiente para el óptimo control de la enfermedad (2). Por otra parte, se contaba con otra alternativa terapéutica para el tratamiento de la obesidad: la cirugía bariátrica. Las indicaciones de las diferentes opciones quirúrgicas (bypass gástrico en Y de Roux, manga gástrica...) se plantean a pacientes con un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> o en formas menos graves de obesidad (IMC 35-40 kg/m<sup>2</sup>) con comorbilidades graves asociadas. Sin embargo, esto conlleva muchos efectos secundarios, siendo una opción muy invasiva que tampoco garantiza el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo.

Es por ello por lo que en los últimos tiempos se ha intentado buscar opciones farmacológicas para tratar de lograr un mejor control de la obesidad. En concreto, la tirzepatida surge dentro de la corriente de análogos de GLP-1 y similares. Está basado en la semaglutida, agonista de GLP-1 combinado con un agonista de GIP. Ambos receptores (GLP-1 y GIP) están presentes en las células endocrinas  $\alpha$  y  $\beta$  del páncreas, corazón, vasos sanguíneos, leucocitos, intestino y riñón (los receptores GIP también están presentes en los adipocitos). La localización más importante es el cerebro, donde actúan en núcleos implicados en la regulación del apetito (3).

En este contexto, los estudios SURMOUNT son un grupo de 5 ensayos clínicos donde se evaluó la eficacia de la tirzepatida en distintos supuestos. El que nos ocupa ahora mismo, SURMOUNT 3 (4), trató de evaluar la eficacia de la tirzepatida en adultos con obesidad (IMC $>30$ ) y sobrepeso (IMC $>27$ ) con, al menos, alguna comorbilidad relacionada con el peso, como complemento a medidas de estilo de vida frente a placebo. El fármaco de este estudio, tirzepatida, es el de más reciente autorización para el tratamiento de la obesidad en nuestro país.

#### Diseño y métodos

El ensayo es un estudio en fase 3 multicéntrico (62 centros en EEUU, Argentina y Brasil), aleatorizado, con grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo.

Se dividió en cuatro etapas fundamentales: la primera consistía en una fase de 2 semanas donde se preseleccionaba a los candidatos al estudio. La segunda etapa estaba basada en una modificación intensiva del estilo de vida durante 12 semanas en la que se instaba a los participantes a hacer dieta (las mujeres de 1200 kcal/día, los hombres de 1500 kcal/día), 150 minutos de ejercicio a la semana, y 8 sesiones donde se trabajaban los cambios en el estilo de vida de los participantes, impartidas por personal cualificado. En la tercera se administró el tratamiento a los participantes durante 72 semanas. Finalmente, la cuarta etapa fue de seguimiento de la seguridad postratamiento durante 4 semanas más. Una de las partes más importantes del ensayo es la segunda etapa, dado que, tras esas 12 semanas de modificación de hábitos de vida de los pacientes, solamente pudieron continuar con el ensayo aquellos que hubieran conseguido una reducción de más del 5% de peso.

El objetivo principal del ensayo era medir la reducción del peso como variable intermedia para determinar la utilidad de la tirzepatida en la reducción de eventos cardiovasculares (variable directa). Es posible demostrar

de una manera indirecta la reducción de muerte cardiovascular porque se ha demostrado mediante multitud de ensayos clínicos (5) que la obesidad es una variable intermedia adecuada para estimar el desarrollo de eventos cardiovasculares porque está en algún punto fisiopatológico del desarrollo de la enfermedad, es un marcador pronóstico de la misma, la mejoría en esta variable repercute directamente sobre la principal, y se puede usar en la práctica clínica.

Por otra parte, dentro del ensayo no solamente miden la reducción de peso (primera variable intermedia) para demostrar disminución de la variable principal, sino que además dada la correlación de la obesidad con otros factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, también miden el aumento de control de los índices glucémicos cuando baja el peso. Esto aporta más fuerza a la asociación entre dicha variable intermedia y la principal, dado que además de la asociación que existe entre ambas, también se puede llegar a la variable principal por otras variables intermedias.

En el ensayo se evalúan dos variables principales (variables coprimarias): el porcentaje de cambio en el peso (variable cuantitativa), y los participantes que consiguen una reducción de más del 5% de peso (variable cualitativa), así como otras variables secundarias. Son variables objetivas, intermedias, y simples, además, son clínicamente relevantes porque se relaciona directamente con los eventos cardiovasculares y también se trata de parámetros que le importan directamente al paciente.

Por otra parte, los dos sesgos más importantes en todo ensayo clínico se han evitado en este caso: no encontramos sesgo de asignación dado que es un estudio aleatorizado, y tampoco hay sesgo de evaluación porque se trata de un estudio enmascarado. Sin embargo, otros sesgos que podríamos encontrar son el **sesgo de confirmación** (se está buscando información que favorecen datos que confirman las hipótesis de los investigadores, ignorando

evidencia contradictoria, lo que podría estar respaldado por el creciente y casi incuestionable auge de los análogos de GLP-1).

Finalmente, otro sesgo que podríamos encontrar en el ensayo es el **sesgo de medición**, que se da cuando encontramos errores con respecto a la medición de los resultados, ya sea por instrumentos inadecuados o interpretación subjetiva. En este estudio se ha clasificado principalmente por el índice de masa corporal (IMC, kg/m<sup>2</sup>), que es un criterio con limitaciones, dado que no informa de la distribución de la grasa corporal, no diferencia entre masa magra y masa grasa, siendo un mal indicador en sujetos de baja estatura, edad avanzada, musculados, con retención hidrosalina o gestantes. Esto podría suponer que los resultados no se interpreten correctamente en estos colectivos.

**Resultados**

Las características demográficas y clínicas tras la aleatorización, así como la reducción de peso y cambios cardiometabólicos en el periodo previo a la aleatorización, fueron similares entre el grupo de tirzepatida y el grupo de placebo. En cuanto a esta reducción de peso durante el periodo de lead-in, fue del 6,9% del peso corporal y se acompañó de una disminución de PAS y PAD, disminución de HbA1c y glucosa e insulina en ayunas. Hubo además una mejoría media de todos los niveles lipídicos, excepto de HDL y ácidos grasos libres.

Para el análisis de los resultados en la semana 72 se utilizaron dos estimaciones (TRE y eficacia) para evaluar la eficacia del tratamiento desde diferentes perspectivas y se tuvieron en cuenta los eventos intercurrentes de manera diferente. Para la variable “porcentaje de cambio de peso según la estimación del régimen de tratamiento” (TRE), el cambio medio en la semana 72 fue de -18,4% con tirzepatida y +2,5% con placebo. Tirzepatida era superior al placebo con una diferencia del tratamiento relativa estimada en -20,8% (IC 95% -23,2; -18,5; P<0.001). El cambio medio en el peso corporal según la estimación de eficacia fue de -21,1% con tirzepatida y +3.3% con placebo. La diferencia de tratamiento estimada fue de -24,5 puntos porcentuales (IC del 95%: -26,1; -22,8; P < 0,001) para tirzepatida versus placebo.

Para la otra variable coprimaria (“participantes que consiguieron una reducción de más del 5% de peso”) según el TRE, hasta la semana 72, fueron el

87,5% (251) en el grupo de tirzepatida en comparación con el 16,5% (48) en el grupo de placebo. OR: 34,6 (IC 95% 19,2,62,6); P<0,001. Según la estimación de eficacia, el 94,4% (268) de los participantes en el grupo de tirzepatida tuvieron una reducción adicional de peso corporal de ≥5 % de la aleatorización en comparación con el 10.7% (31) en el grupo de placebo (OR 130,4 (IC del 95 %: 70,0, 242,8 ); p < 0,001).

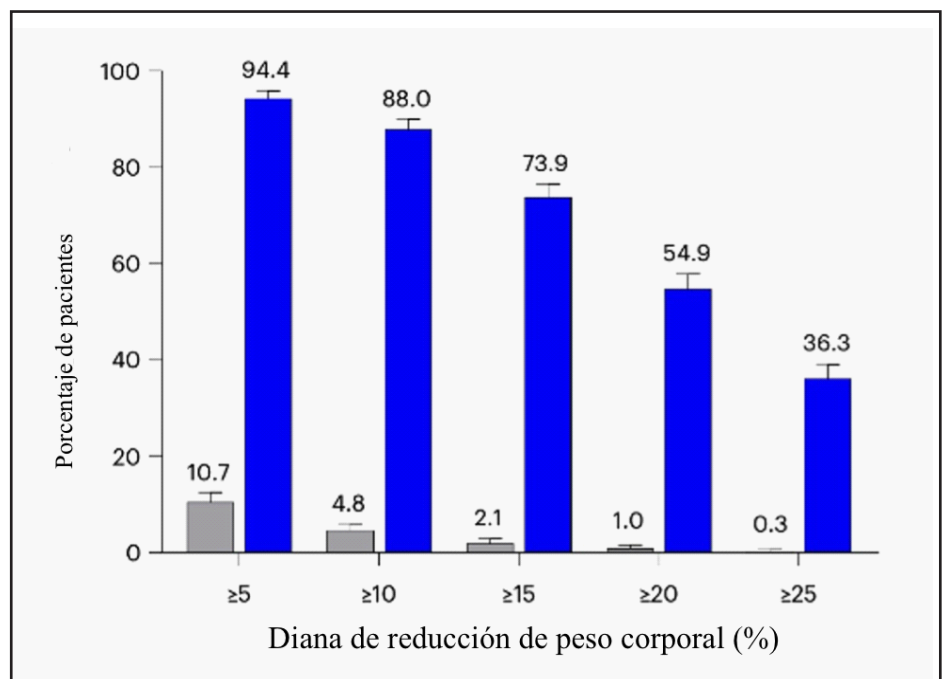
En relación con las variables secundarias como son el porcentaje de pacientes que consiguieron una reducción del 10, 15 y 20%, o el cambio de peso según la estimación de eficacia para tirzepatida en comparación con el placebo viene reflejado en la Figura 1.

ritable que no fue definida pero que es coherente con el resto de los resultados obtenidos.

**Discusión y conclusión**

Los autores concluyen que tirzepatida produce una reducción adicional significativa en adultos con sobrepeso u obesidad tras un periodo inicial de pérdida de peso con métodos intensivos de intervención en el estilo de vida.

Pero, **¿son finalmente válidos los resultados de este ensayo clínico?** Para responder, comenzamos con el análisis de las fortalezas y limitaciones, así como de los criterios de inclusión y exclusión. Es un estudio con un buen tamaño muestral, donde más de un



**Figura 1: Comparativa de tirzepatida (en azul) vs placebo (en gris) del porcentaje de pacientes que consiguen una reducción del 5, 10, 20 y 25% de peso corporal según el estimando de eficacia. Figura modificada de: Wadden TA, et al. (4)**

Otras variables secundarias importantes como son “el porcentaje de pacientes que a las 72 semanas mantuvieron al menos el 80% del peso corporal perdido durante el periodo inicial de lead-in” o “la disminución de la circunferencia adicional” también mostraron resultados estadísticamente significativos en favor de tirzepatida en comparación con el placebo.

Si nos fijamos en el protocolo (6), casi todas las variables que incluyeron los autores en la publicación fueron registradas anteriormente en el mismo. Sin embargo, la variable “porcentaje de pacientes que perdieron un 25% de peso” que vemos incluido en el ensayo no aparece en el protocolo. Es una va-

tercio eran hombres y más de la mitad hispanos, siendo similar a la población general española. Si bien, la muestra está restringida geográficamente a América del Norte y del Sur, con una población predominantemente blanca. Esto limita la generalización de los hallazgos a otras etnias y poblaciones. Además, se permitió realizar ajuste de dosis. Así, se maximiza la tolerabilidad y se reflejan estrategias de ajuste de dosis que pueden ser relevantes para la práctica clínica habitual.

Uno de los principales factores limitantes de este ensayo clínico es la fase previa de selección. Y es que el 17,5% de los participantes que no perdieron al menos el 5% del peso inicial en la inter-

vención intensiva en el estilo de vida no fueron asignados al azar a recibir medicación. Por ello, la exclusión de estos participantes puede haber dado como resultado una pérdida de peso media mayor con tirzepatida que la que se habría observado si se hubieran incluido los que no respondieron al estilo de vida. Es decir, puede ser que la magnitud del cambio esté sobreestimada por la exclusión de los no respondedores. Esto además pone de manifiesto la necesidad de ensayos que estudien la respuesta a los medicamentos contra la obesidad en las personas que no tuvieron éxito con la intervención intensiva en el estilo de vida, pues el hecho de no responder a los cambios en el estilo de vida condiciona la indicación del fármaco. No se está probando el fármaco en las personas que podrían ser candidatas a él.

La fase de lead-in además constituye el criterio de exclusión más restrictivo. Una posible explicación a este criterio es que los investigadores quisieran seleccionar a pacientes cumplidores y responsables. Así, además de sobreestimar los resultados compromete la generalización, pues entre las personas que recibirán el fármaco puede que haya una mayor frecuencia de no cumplidores.

Es muy importante fijarse en las características de la población estudiada pues de esto dependerá en gran parte la aplicabilidad de los resultados, condicionando así la indicación final del fármaco. Respecto a la raza, la población es similar a la población española pero no es realmente generalizable a personas de raza no blanca. Además, los resultados son aplicables a personas con obesidad o sobrepeso complicado, no siendo generalizable a personas con grados más bajos de sobrepeso, como podrían ser las personas con un IMC de 25 a 29 sin comorbilidades que no responden a los cambios en el estilo de vida. En definitiva y teniendo en cuenta estos condicionantes, los resultados son bastante generalizables.

Finalmente, cabe preguntarse si los beneficios a obtener compensan los riesgos y el coste del fármaco. Esto requiere un análisis y reflexión profundos.

Respecto a los **beneficios**, los autores en la discusión ponen sus resultados en relación con los de los fármacos o técnicas alternativas. Comparando resultados de ensayos clínicos equivalentes, parece que es más eficaz que liraglutida (ensayo *SCALE-MAINTENANCE*) o semaglutida, pues consigue una mayor reducción de peso con

menos visitas de seguimiento y control de la intervención en el estilo de vida. También parece más eficaz que orlistat, fármaco que no consiguió una reducción adicional a la conseguida con la mejora de los hábitos. De hecho, los pacientes ganaron al menos un tercio del peso que habían perdido. Sin embargo, lo más llamativo de este fármaco es que los resultados son similares a los obtenidos con la técnica de cirugía bariátrica de gastrectomía en manga. También produce una mejora en los factores de riesgo cardiovascular y en los hábitos de vida. Disminuye el apetito, hecho que favorece la adherencia a la dieta; además produce una mejora en la autopercepción física, lo que hace que los pacientes se sientan con más energía para hacer actividad física. Por tanto, los beneficios observados parecen muy prometedores.

En relación a los **riesgos**, el perfil de seguridad es similar al observado en ensayos anteriores de tirzepatida (serie *SURMOUNT*) así como con el perfil de los agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con obesidad o sobrepeso. Los efectos adversos más frecuentes fueron los efectos gastrointestinales leves-moderados. La mayoría transitorios y coincidiendo con el aumento de la dosis.

Se ha observado, al comparar los resultados de este ensayo con los del *SURMOUNT-1*, que los efectos adversos son algo mayores cuando se combinan este tipo de fármacos con la intervención intensiva en el estilo de vida. Además, ocurre lo mismo con semaglutida y liraglutida. Se cree que la restricción calórica podría conducir a una reducción del GLP-1 y otras hormonas de saciedad, lo cual intensificaría los efectos adversos. A pesar de que el perfil de seguridad parece aceptable, en el momento de publicación de este ensayo no existían datos de morbilidad cardiovascular a largo plazo. Pero hoy se conoce que el fármaco parece seguro en pacientes con insuficiencia cardíaca (7).

Respecto a los **costes**, el análisis depende de la perspectiva. Para los pacientes que no cumplan con los criterios de financiación, es un fármaco objetivamente caro. Para el Servicio Nacional de Salud podría ser más barato si se compara con los costes que conlleva la cirugía bariátrica a corto y largo plazo. También, como ahora veremos, se reducen los costes de seguimiento frente a las medidas conservadoras, pero se necesitan datos de estudios farmacoeconómicos para conocer con exactitud esta variable.

Por tanto, en general, parece que los efectos son claramente beneficiosos, siendo el fármaco anti-obesidad que más reducción de peso consigue, con efectos adversos leves y con la limitación del precio para los consumidores. Gracias a los beneficios comentados anteriormente, especialmente al efecto de reducción en la ingesta y aumento de predisposición a realizar ejercicio físico, el uso de este fármaco reduciría la intensidad y la frecuencia del seguimiento a los cambios de hábitos de vida. Esto constituye una gran diferencia respecto a las visitas semanales y seguimiento diario de la ingesta que se necesitaba para inducir una pérdida de peso clínicamente significativa.

Es importante preguntarse **si influyen los cambios en el estilo de vida o si, por el contrario, la reducción del peso se explica solo por la acción farmacológica**. Los resultados de este ensayo sugieren que se maximizaría la reducción de la pérdida de peso tratando a los pacientes tras una primera fase de intervención en el estilo de vida. Esto ocurre de forma similar en el ensayo clínico equivalente para liraglutida (*SCALE-MAINTENANCE*). Si bien, se vio que la reducción de peso en este ensayo en el periodo de 72 semanas con el fármaco a la máxima dosis tolerada tras un periodo previo de lead-in fue similar a la reducción observada en *SURMOUNT-1*, donde no hubo intervenciones en el estilo de vida, a dosis 10 mg o 15 mg (sin intervenciones del estilo de vida).

Además, los autores apuntan que lo que se había sugerido respecto a la terapia secuencial produce un beneficio adicional en reducción del peso queda en entredicho por algunos estudios pre-clínicos. Estos demuestran que la restricción calórica por sí misma no aborda la fisiología subyacente a la regulación del peso y la grasa y que la medicación para la obesidad tiene el mismo efecto final sin importar que haya habido una restricción calórica previa a la medicación. Esto implica que la reducción global de peso del 24,3% podría representar el efecto total del fármaco incluso sin una fase intensiva de modificación del estilo de vida. Por tanto, ¿se podría eliminar el cambio en el estilo de vida y tratar a estas personas únicamente con el fármaco, teniendo en cuenta que además esto intensifica los efectos secundarios? Esta cuestión abre una posibilidad de tratamiento controvertida, pues se estarían obviando los beneficios de seguir unos hábitos saludables.

Otro factor a tener en cuenta es el mantenimiento del efecto a largo plazo. Es decir, cuánto tiempo de tratamiento se necesita para que el efecto en la pérdida de peso sea duradero. Se realizó SURMOUNT-4, donde tras una fase de 36 semanas de tratamiento con tirzepatide se aleatoriza a los pacientes en dos grupos (tirzepatide y placebo) y se les sigue durante 52 semanas (88 semanas en total) (8). En la semana 88, los participantes que mantuvieron el tratamiento con tirzepatida durante todo el estudio redujeron su peso corporal desde el inicio en un 25,8%, mientras que aquellos que recibieron placebo tras el periodo inicial con tirzepatida experimentaron una recuperación ponderal, con pérdidas de peso al final del estudio del 9,9%.

Esto pone de manifiesto la necesidad de continuar con la farmacoterapia para prevenir la recuperación ponderal y garantizar el mantenimiento de la reducción de peso, es decir, es necesario un tratamiento crónico y mantenido en el tiempo.

En el informe de posicionamiento terapéutico (9), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS, concluye que, a falta de estudios directos comparando tirzepatida con otros agonistas del receptor de GLP-1, no es posible establecer una superioridad clara entre las opciones farmacológicas para la pérdida de peso. Pero, sitúan a la tirzepatida, combinada con una dieta baja en calorías y un incremento en la actividad

física, como una opción de tratamiento para el control del peso tras fracasos con cambios en hábitos dietéticos y ejercicio.

Con todo esto, a pesar de existir factores a considerar ya comentados, parece que tirzepatida es una gran opción para el tratamiento de la obesidad. Para aumentar el grado de seguridad, habrá que esperar a conocer los resultados del ensayo de no inferioridad SURMOUNT 5 (tirzepatida vs semaglutida) y a los resultados del ensayo de dosis de mantenimiento SURMOUNT-MAINTAIN. También sería interesante demostrar la disminución de la mortalidad y de la mejora en la calidad de vida a través de variables directas, así como la seguridad a largo plazo.

## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). World Health Statistics 2024: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals [Internet]. Ginebra: OMS; 2024 [citado el 15 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/world-health-statistics-2024>
2. Jensen, M. D. et al. Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity* 2014; 22: i-xvi.
3. Cegla J, Jones B, Tharakan G, Mina A, Bloom SR, Troke RC. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:129. doi:10.3389/fendo.2020.00129.
4. Wadden, T.A., Chao, A.M., Machineni, S. et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med* 2023; 29: 2909–18. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02597-w>
5. Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Carstensen B, Alberti KG, et al. The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. *Int J Epidemiol* 2012;41 (2):484-94.
6. Eli Lilly and Company. Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly Versus Placebo After an Intensive Lifestyle Program in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-3). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04657016*
7. Editores CardioTeca. Tirzepatida resultados positivos en estudio SUMMIT, insuficiencia cardiaca preservada y obesidad. *CardioTeca*. 18 de agosto de 2024. Disponible en: <https://www.cardioteca.com/noticias-tirzepatide/5937-tirzepatida-resultados-positivos-en-estudio-summit-insuficiencia-cardiaca-preservada-y-obesidad.html>
8. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(1):38–48. doi:10.1001/jama.2023.24945
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tirzepatida (Mounjaro®) en diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. Madrid: AEMPS; 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-305-Mounjaro-tirzepatida.pdf>

## FARMACOGENÉTICA

### ***Efectividad clínica y coste-efectividad de las pruebas genéticas (CYP2C19) para resistencia a clopidogrel tras un accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio: una revisión sistemática y modelo económico.***

Lucía CAÑAMERO GARCÍA

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa

Carroll J, Lopez Manzano C, Tomlinson E, Sadek A, Cooper C, Jones HE, Rowsell L, Knight J, Mumford A, Palmer R, Hollingworth W, Welton NJ, Whiting P. Clinical and cost-effectiveness of clopidogrel resistance genotype testing after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2024 Sep;28(57):1-194.

## Introducción

El accidente cerebrovascular (ACV) es una patología neurológica grave que puede provocar daño cerebral permanente, discapacidad y, en algunos casos, la muerte. Se caracteriza por la aparición súbita de síntomas como dificultades en el movimiento, el habla

y la visión. Los ataques isquémicos transitorios (AIT), aunque menos graves, son eventos similares que implican una disfunción cerebral temporal. En el Reino Unido, cada año se registran aproximadamente 100.000 ACV y 60.000 AIT. Ambos eventos aumentan significativamente el riesgo de sufrir

eventos vasculares oclusivos secundarios, lo que hace fundamental la implementación de estrategias terapéuticas para prevenir las recurrencias.

El tratamiento más común para reducir el riesgo de estos eventos es la administración de fármacos antiagregantes plaquetarios, siendo clopidogrel

una de las opciones más utilizadas. El clopidogrel es un profármaco, lo que significa que requiere ser metabolizado por enzimas hepáticas, principalmente el citocromo P450 (CYP), para convertirse en su forma activa. Sin embargo, un porcentaje considerable de la población presenta una capacidad reducida para metabolizar este fármaco, lo que se conoce como "resistencia a clopidogrel", que puede deberse a la presencia de variantes genéticas específicas, conocidas como "alelos de pérdida de función" o "lost of function" principalmente en el gen *CYP2C19*, añadido a otros factores clínicos.

Estas variantes, como *CYP2C19* \*2 y \*3, afectan directamente la activación de clopidogrel, limitando su eficacia clínica y aumentando el riesgo de eventos vasculares recurrentes. La identificación oportuna de pacientes con estas variantes a través de pruebas genéticas podría permitirnos adaptar el tratamiento, reemplazando clopidogrel por alternativas más efectivas, como ticagrelor o dosis ajustadas de otros antiagregantes. Las pruebas genéticas para detectar estas variantes pueden realizarse mediante técnicas de laboratorio o empleando dispositivos en el punto de atención (point-of-care-tests), pero la viabilidad clínica y económica de su implementación requiere una evaluación sistemática.

## Objetivos

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia clínica y el coste-efectividad de realizar pruebas genéticas para identificar la resistencia a clopidogrel en pacientes con ACV isquémico no cardioembólico o AIT. Los objetivos específicos fueron:

1. **Eficacia clínica de la prueba genética y tratamiento personalizado:** Evaluar si los pacientes sometidos a pruebas genéticas y tratados en función de sus resultados, tienen un menor riesgo de eventos vasculares secundarios comparados con aquellos tratados siguiendo la pauta estándar.
2. **Efectividad de los tratamientos alternativos en pacientes con variantes de pérdida de función:** Analizar si el riesgo de eventos vasculares secundarios se reduce al tratar con terapias alternativas a los pacientes con alelos de pérdida de función, en comparación con el uso de clopidogrel.
3. **Impacto de los alelos de pérdida de función en la efectividad del clopidogrel:** Comparar el riesgo de eventos vasculares secundarios

en pacientes con y sin alelos de pérdida de función tratados con clopidogrel.

4. **Precisión de las pruebas genéticas realizadas en el punto de atención:** Evaluar la exactitud de las pruebas realizadas mediante dispositivos en el punto de atención en la detección de variantes genéticas asociadas con resistencia al clopidogrel.
5. **Desempeño técnico y costes de las pruebas genéticas:** Analizar la viabilidad técnica, tasas de error y coste de las diversas técnicas de detección del gen *CYP2C19*.
6. **Coste-efectividad:** Determinar si las pruebas genéticas son rentables en comparación con no realizar pruebas en poblaciones específicas de pacientes.

## Métodos

Se realizó una revisión sistemática que se complementó con una serie de encuestas realizadas en laboratorios genómicos, para conocer en qué consistían los aspectos técnicos de las pruebas genéticas de *CYP2C19*. Se hizo una búsqueda de estudios en ocho bases de datos: MEDLINE (MEDALL) y EMBASE a través de Ovid, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) a través de Wiley, The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) y ECONLit a través del servidor EBSCO, Health Technology Assessment (HTA) Library y NHS Economic Evaluation Databases (EEDs) a través de la interfaz York CRD, Tufts cost-effectiveness analysis (CEA) Register a través del sitio web del Tufts Medical Centre; y en dos registros de ensayos clínicos: ClinicalTrials.gov a través de [www.clinicaltrials.gov/](http://www.clinicaltrials.gov/) y World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) a través de [www.who.int/clinical-trials-registry-platform](http://www.who.int/clinical-trials-registry-platform).

El análisis estadístico se realizó mediante meta-análisis de modelos de efectos aleatorios y fijos para calcular las estimaciones de los efectos de las pruebas genéticas y comparar los resultados; la heterogeneidad se evaluó mediante análisis estratificado y meta-regresión. Se diseñaron diagramas de bosque para mostrar los resultados de cada estudio, con intervalos de confianza del 95%.

Para el análisis económico se desarrolló un modelo analítico de decisiones para evaluar la rentabilidad de las pruebas genéticas para detectar alelos de pérdida de función de *CYP2C19*,

realizadas en el punto de atención y en el laboratorio, en comparación con no realizar pruebas, en dos poblaciones de Inglaterra y Gales: (1) pacientes con AIT o ACV isquémico menor y (2) pacientes con accidente cerebrovascular isquémico no menor. También se presentaron resultados para una población mixta con AIT y ACV isquémico.

Se utilizó un árbol de decisiones para analizar los resultados a corto plazo (90 días) y un modelo de Markov, dividiendo el tiempo en ciclos anuales, para evaluar los resultados a largo plazo, en un horizonte de tiempo de por vida.

Se estimaron los costes y los años de vida ajustados por calidad (QALY) aplicando una tasa de descuento del 3.5% para ajustar los beneficios futuros y se comparó el beneficio monetario neto con un umbral de £20,000 por QALY para discernir la rentabilidad de las pruebas genéticas.

## Resultados

### Objetivo 1: Eficacia clínica de la prueba genética y tratamiento personalizado.

Dos estudios no aleatorizados investigaban el impacto clínico de las pruebas genéticas con instauración de un tratamiento personalizado en base a los resultados. Aunque ambos estudios mostraron una tendencia hacia la reducción del riesgo de eventos vasculares en los pacientes tratados según su genotipo, los intervalos de confianza fueron amplios y superpuestos con el nulo, lo que reflejaba incertidumbre en los resultados.

### Objetivo 2: Efectividad de los tratamientos alternativos en pacientes con variantes de pérdida de función.

Se encontraron siete ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparaba clopidogrel con terapias alternativas en pacientes con alelos de pérdida de función. Los resultados indicaron que ticagrelor reduce significativamente el riesgo de eventos vasculares secundarios en comparación con clopidogrel (HR 0.76; IC 95%: 0.65 a 0.90) en estos pacientes. Sin embargo, ticagrelor puede aumentar el riesgo de hemorragia en algunos casos (HR 2.18; IC 95%: 1.66 a 2.86).

### Objetivo 3: Impacto de los alelos de pérdida de función en la efectividad del clopidogrel.

Un meta-análisis de 25 estudios mostró que los pacientes con alelos de pérdida de función, tratados con clopidogrel, tienen un riesgo significati-

vamente mayor de eventos vasculares secundarios (HR 1.72; IC 95%: 1.43 a 2.08). Este riesgo se redujo parcialmente en aquellos pacientes tratados con dosis de carga de clopidogrel o en combinación con aspirina.

#### Objetivo 4: Precisión de las pruebas genéticas realizadas en el punto de atención.

Once estudios evaluaban la precisión de las pruebas genéticas realizadas en el punto de atención, basadas en el sistema Spartan de Genomadix, mostrando una sensibilidad y especificidad del 100% para detectar los alelos \*2 y \*3. Sin embargo, este sistema no se evaluaba en poblaciones con ACV.

#### Objetivo 5: Desempeño técnico y costes de las pruebas genéticas.

Las tasas de error de las pruebas realizadas en el punto de atención variaron entre un 0.4% y un 19%. Los tiempos para obtener resultados osci-

laron entre 40 minutos (Genedrive) y 120 minutos (con algunas versiones de Genomadix). Los precios de las pruebas variaron dependiendo de la tecnología utilizada, desde £15 hasta £250.

#### Objetivo 6: Coste-efectividad.

En todos los modelos, las pruebas genéticas demostraron ser coste-efectivas, generando más QALYs y menor coste en comparación con no realizar pruebas. Las técnicas de laboratorio y las pruebas en el punto de atención tuvieron resultados similares en cuanto a beneficios netos esperados, pero en el estudio se destaca la necesidad de mejorar la capacidad técnica de las mismas así como la necesidad de indicar un tratamiento alternativo en aquellos pacientes con alelos de pérdida de función.

#### Conclusiones

La identificación de variantes alélicas del gen *CYP2C19*, cuando se acompaña de un tratamiento individualizado

en base a los resultados, es efectiva y coste-efectiva en la prevención de eventos vasculares secundarios en pacientes con ACV isquémico y/o AIT. Sin embargo, su implementación requerirá mejoras en la técnica empleada para realizar las pruebas genéticas, en la capacitación y en los recursos. Se han identificado en este sentido áreas clave para futuras investigaciones, como la evaluación de otros alelos de pérdida de función y la necesidad de asegurar la precisión técnica de los dispositivos empleados en el punto de atención como Genedrive o Genomadix.

**NOTA: El genotipado de *CYP2C19* está incluido en el Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS y se realiza en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa a nivel asistencial desde el año 2013**

## USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

### *Cambio de insulina por cese de comercialización de varias insulinas*

SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID  
SUBDIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (ha actualizado recientemente la información sobre el cese de la comercialización de varias insulinas programado por Novo Nordisk tal y como adelantó en la Nota informativa de octubre de 2024.

Los ceses de comercialización más inminentes implican a los medicamentos que utilizan el dispositivo Innolet.

Es importante tener en cuenta estos dos puntos

1. El dispositivo Innolet se ha utilizado tradicionalmente para pacientes con problemas de destreza para utilizar las habituales "plumas de insulina". Con su desaparición, todas las insulinas comercializadas hoy en día se presentan en viales (que se utilizarían con jeringuillas) o plumas (desechables o reutilizables mediante cartuchos)
2. No todas las insulinas que se retiran del mercado tienen presentaciones alternativas comercializadas, por

lo que para muchos pacientes el cambio no solo implicará un nuevo dispositivo, sino también una insulina diferente.

Los facultativos ya han sido informados de estos ceses de comercialización y las alternativas que, bajo su criterio y monitorización, podrían utilizar (ver tabla en la página siguiente)

Para evitar errores de medicación, es importante tener en cuenta que en los casos en que el cambio implique el paso de una insulina humana a un análogo es fundamental explicar al paciente que la nueva insulina tiene un inicio de acción mucho más rápido y una menor duración de acción, por lo que debe inyectarse entre 5 y 15 minutos antes de la ingesta de alimentos, en lugar de los 30-40 minutos que probablemente venían haciendo con Actrapid o Mixtard. No tener en cuenta este cambio en el momento de la inyección podría causar hipoglucemias.

Esta situación aplicaría para dos posibles cambios:

- De Actrapid® a insulina análogo rápida (Apidra®, Humalog®, Novorapid®)
- De Mixtard 30:70® a un análogo de insulina premezclada (Novomix 30® o Humalog Mix 25®)

#### Recomendaciones:

- ▶ El proceso de cambio en la prescripción de insulina humana a un análogo debe acompañarse de información y educación al paciente para evitar errores en la administración por el paciente, que puede tener consecuencias.
- ▶ Se debe informar al paciente de las diferencias entre la insulina previa y la que se le prescribe ahora, especialmente en lo que respecta al momento apropiado para inyectársela con respecto a las comidas para evitar el riesgo de hipoglucemia.

**ANEXO:**

A título informativo se presentan sugerencias para facilitar este cambio que han sido difundidas a los profesionales sanitarios del Sermas (difundidas a través de InFoMUP).

Nombre comercial	Alternativas
Actrapid InnoLet ® solución inyectable en pluma precargada	<p>Opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si se quiere cambiar a “pluma”, ya no existe ninguna insulina humana rápida en dispositivo precargado en el mercado, así que es preciso un cambio a análogo de insulina rápida. Aunque implica un cambio de insulina, esta es probablemente la opción más práctica <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Humalog Kwikpen ® 100 UI/ml (Insulina Lispro)</li> <li>➢ Novorapid FlexPen ® 100 UI/ml (Insulina Aspart)</li> <li>➢ Apidra Solostar ® 100 UI/ml (Insulina Glulisina)</li> </ul> </li> </ul> <p>Se debe instruir al paciente a inyectarse la insulina 5-15 minutos antes de las comidas debido a su inicio de acción más rápido. En la mayoría de casos, no será necesario una reducción de la dosis y se mantendrían el mismo número de unidades. Según juicio clínico (p.ej. pacientes con tendencia a la hipoglucemia), puede considerarse una reducción del 10-20% de la dosis y ajustar con controles según la glucemia postprandial</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Con vial se puede mantener el mismo tipo de insulina <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Actrapid ® en vial de 10 ml: Misma insulina, pero esta presentación NO está financiada. Requiere además jeringuillas de insulina desechables</li> <li>➢ Humulina Regular ® en vial de 10 ml: Insulina humana equivalente a Actrapid. Esta presentación SÍ está financiada. Requiere además jeringuillas de insulina desechables. ACTUALMENTE EN PROBLEMAS DE ABASTECIMIENTO hasta verano de 2025</li> </ul> </li> </ul>
Mixtard 30 InnoLet ® solución inyectable en pluma precargada	<p>Alternativa sugerida:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Humulina 30/70 Kwikpen® (plumas precargadas): Insulina humana combinada equivalente a Mixtard, se aconseja controles de glucemia más frecuentes durante el cambio</li> </ul>
Levemir InnoLet ® solución inyectable en pluma precargada	<p>Alternativa sugerida:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Insulina glargina 100 UI/ml: Se recomienda una reducción de la dosis total diaria del 20-25% y ajustar con controles. Generalmente puede administrarse 1 vez al día</li> </ul> <p>El cambio a Levemir Flexpen ® sería directo, sin ajuste de dosis. Sin embargo, Levemir Flexpen será retirada del mercado en 2026 por lo que parece preferible para los pacientes efectuar hoy el cambio a una opción más duradera.</p>

## SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS

### *Actualización de la situación de suministro de los medicamentos análogos del GLP-1*

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 9 de diciembre de 2024  
Referencia: ICM (CONT), 06/2024*

- **La Agencia, en coordinación con las comunidades autónomas, continúa realizando un estrecho seguimiento del suministro de los medicamentos análogos del GLP-1 en el mercado**
- **La AEMPS insiste en la necesidad de ajustarse a la ficha técnica en la prescripción de estos fármacos**
- **Se están llevando a cabo actuaciones para garantizar la correcta dispensación de los medicamentos análogos del GLP-1**
- **Hay autorizados nuevos medicamentos de este tipo indicados para el control de peso**

Desde que el aumento de la demanda en 2022 de los medicamentos análogos del GLP-1 comenzó a generar problemas de suministro, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha llevado a cabo un estrecho seguimiento de la

situación de estos medicamentos. La AEMPS ha informado puntualmente sobre la situación y emitido recomendaciones —las primeras publicadas en octubre de 2022—, que han sido actualizadas en septiembre de 2023 y en abril de 2024, con el fin de incluir

la información necesaria para un uso racional de estos medicamentos.

Los medicamentos análogos del GLP-1 están autorizados para mejorar el control glucémico en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no suficientemente controla-

da con dieta y ejercicio. Estos fármacos están indicados en monoterapia, cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicación, o en asociación con otros medicamentos empleados en el tratamiento de la diabetes. Además, este año se han autorizado nuevos medicamentos análogos de GLP-1 para el tratamiento de la obesidad y sobrepeso asociados a comorbilidades a partir de un determinado índice de masa corporal (IMC) y siempre como complemento a una dieta baja en calorías y a un aumento de la actividad física. Los medicamentos autorizados en España pueden consultarse en Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), donde se van incorporando y actualizando sus registros constantemente.

Ante una mayor diversidad de presentaciones para hacer frente a estas dos indicaciones, diabetes y control de peso en determinadas circunstancias, cobra más importancia la prescripción y dispensación de acuerdo a las indicaciones especificadas en cada medicamento. Por ello, desde 2022 la AEMPS ha recomendado e insistido en la necesidad de que los profesionales sanitarios ajusten las prescripciones para priorizar el uso de estos tratamientos para el control glucémico de pacientes con DM2, ya que las alternativas terapéuticas para estos pacientes pueden ser más complejas.

Por su parte, las comunidades autónomas, en colaboración con la AEMPS, siguen analizando en profundidad y vigilando tanto que la prescripción de estos medicamentos por parte de los profesionales sanitarios se realiza de acuerdo a lo establecido en su ficha técnica y cumpliendo las indicaciones dadas por las autoridades competentes, como que la dispensación en las oficinas de farmacia se realiza siempre con la correspondiente receta médica. Cabe recordar que la relación beneficio/riesgo de estos medicamentos únicamente es favorable para aquellas indicaciones incluidas en su ficha técnica y en las condiciones de uso autorizadas. Cualquier uso no incluido en las indicaciones conlleva un elevado riesgo de sufrir efectos secundarios que no han sido estudiados.

Los laboratorios titulares, por su parte, siguen trabajando en medidas para aumentar su fabricación a nivel global y satisfacer las necesidades, pero mientras esto se lleva a cabo, pueden

continuar produciéndose tensiones en el suministro. Para minimizar estos efectos, se está llevando a cabo una distribución controlada que, pese a no alcanzar toda la demanda, garantice una distribución estable y equitativa.

A nivel europeo, además, la AEMPS participa en el Grupo Directivo Ejecutivo sobre Desabastecimiento y Seguridad de Medicamentos (MSSG, por sus siglas en inglés), del que forma parte la dirección de la AEMPS y que coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Comisión Europea y la Red de Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA), en el que también se realiza un seguimiento estrecho de la disponibilidad y el acceso a estos medicamentos. En el seno del MSSG se han elaborado una serie de recomendaciones relacionadas con la escasez de GLP-1 que pueden consultarse en <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-actions-tackle-shortages-glp-1-receptor-agonists>.

La AEMPS, para facilitar el seguimiento de este tipo de problemas, dispone de un listado de problemas de suministro activos cuya información se mantiene actualizada de forma permanente: <https://cima.aemps.es/cima/publico/listadesabastecimiento.html>.

#### **Información para profesionales sanitarios**

- Prescriba estos medicamentos de acuerdo a las condiciones autorizadas para cada uno de ellos en su ficha técnica.
- Novo Nordisk tiene previsto que el medicamento que contiene liraglutida como principio activo (Victoza 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada), utilizado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, cese su comercialización a finales de 2025, por lo que se recomienda que se tenga esto en cuenta a la hora de iniciar nuevos tratamientos y en el mantenimiento de tratamientos ya iniciados.
- Asimismo, recordamos que se han incorporado al mercado otros medicamentos que incluyen en su ficha técnica el control de peso combinado con dieta saludable y ejercicio físico en casos de obesidad o sobrepeso con comorbilidades asociadas.

#### **Información para profesionales farmacéuticos**

- Recuerde que estos medicamentos no deben ser dispensados en ningún caso sin la correspondiente receta.

#### **Información para pacientes y público general**

- Los medicamentos análogos del GLP-1 están autorizados para mejorar el control glucémico en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no suficientemente controlada con dieta y ejercicio. Estos fármacos están indicados en monoterapia, cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicación, o en asociación con otros medicamentos empleados en el tratamiento de la diabetes. Además, algunos análogos de GLP-1 también están autorizados para el control del peso en personas con obesidad o sobrepeso con problemas de salud relacionados con el peso, como complemento de la dieta y el ejercicio. Si el paciente ya está siendo tratado con estos medicamentos y no están disponibles, es posible que su médico tenga que cambiarlos por otro tratamiento.
- Estos medicamentos solo están disponibles con receta médica y solo deben utilizarse bajo supervisión médica. El uso de estos medicamentos sin supervisión médica puede poner en riesgo su salud.
- Los medicamentos análogos de GLP-1 no son para uso a corto plazo y, como todos los medicamentos, pueden tener efectos secundarios. Los efectos secundarios más frecuentes (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) incluyen problemas del aparato digestivo, como diarrea y náuseas (sensación de malestar).
- Las personas que busquen consejo sobre la pérdida de peso deben consultar siempre a un profesional sanitario y buscar asesoramiento de fuentes cualificadas. El control de peso debe basarse principalmente en la dieta y el ejercicio físico.

## FARMACOVIGILANCIA

### ***Alopurinol: interacciones con 6-mercaptopurina y azatioprina***

La azatioprina se metaboliza en 6-mercaptopurina, que se inactiva por la acción de la xantina oxidasa. Cuando 6-mercaptopurina o azatioprina se administran junto con alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa, la inhibición de esta enzima prolongará su actividad. Las concentraciones séricas de 6-mercaptopurina o azatioprina pueden alcanzar niveles tóxicos, lo que puede resultar en pancitopenia y

mielosupresión potencialmente mortales. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con 6-mercaptopurina o azatioprina. Si la administración concomitante es clínicamente necesaria, hay que reducir la dosis a una cuarta parte (25%) de la dosis habitual de 6-mercaptopurina o azatioprina y garantizar un control hematológico frecuente.

Hay que aconsejar a los pacientes que notifiquen cualquier signo o síntoma de supresión de la médula ósea, como hematomas o hemorragias sin causa aparente, dolor de garganta o fiebre.

Además, se añade reacción medicamentosa liquenoide como una reacción adversa de frecuencia no conocida.

### ***Empaglifozina: cetoacidosis, aumento del hematocrito, fimosis***

Se ha observado cetoacidosis prolongada y glucosuria persistente con empaglifozina. Tras la interrupción del tratamiento con empaglifozina, la cetoacidosis puede durar más de lo previsto de acuerdo a la semivida plasmática. En estos periodos prolongados de

cetoacidosis podrían intervenir factores independientes de empaglifozina, como la deficiencia de insulina.

También se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empaglifozina. Hay que vigilar a los pacientes con elevaciones pronun-

ciadas del hematocrito e investigar una posible enfermedad hematológica subyacente.

Además, se han notificado casos de fimosis o fimosis adquirida junto con infecciones genitales, siendo necesaria la circuncisión en algunos casos.

## ERRORES DE MEDICACION

### ***Posible administración errónea de insulina en determinadas bombas Minimed de las series Paradigm, 600 y 700 debido a cambios en la presión atmosférica***

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y*

*Productos Sanitarios publicada el 27 de febrero de 2025*

*Referencia: PS, 10/2025*

- **Cuando la presión atmosférica disminuye, existe la posibilidad de que se libere más insulina de forma involuntaria y se produzca hipoglucemia**
- **Por el contrario, cuando la presión atmosférica aumenta, podría liberarse menos insulina de la esperada y producirse hiperglucemia**
- **La Agencia establece una serie de recomendaciones de actuación dirigidas a personas usuarias, profesionales sanitarios y distribuidores**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha tenido conocimiento, a través de la empresa Medtronic Ibérica S.A., España, de que las bombas de insulina Minimed de las series Paradigm, 600 y 700 podrían administrar insulina de forma incorrecta cuando se exponen a cambios en la presión atmosférica.

En los casos en los que la presión atmosférica disminuye, como, por ejemplo, durante el despegue de un vuelo, se puede producir la expansión de pequeñas burbujas de aire en el reservorio de insulina, lo que podría generar una liberación excesiva de insulina y provocar hipoglucemia. Además, la insulina también podría liberarse de for-

ma involuntaria, aunque se interrumpa la administración de la bomba o se programe a cero unidades por hora.

Por el contrario, cuando la presión atmosférica aumenta, como, por ejemplo, durante el aterrizaje, se puede producir la compresión de las burbujas de aire en el reservorio de insulina, reduciendo la cantidad de insulina ad-

ministrada y aumentando el riesgo de hiperglucemia.

Las personas usuarias con dosis diarias de insulina más bajas y aquellas con una sensibilidad a la insulina elevada pueden experimentar mayores cambios en sus niveles de glucosa durante los cambios en la presión atmosférica que las personas usuarias con dosis de insulina más elevadas y/o una sensibilidad a la insulina más baja. Por lo tanto, es importante que controlen el nivel de glucosa con frecuencia durante el vuelo y que estén preparadas para tratar posibles episodios de hipoglucemia o hiperglucemia.

#### Información para pacientes

- Lea atentamente la nota de aviso para las personas usuarias y siga

las instrucciones: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/productosSanitarios/2025/NI-PS-10/116750\\_FSN\\_ES\\_usuario.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/productosSanitarios/2025/NI-PS-10/116750_FSN_ES_usuario.pdf)

- Compruebe su nivel de glucosa con frecuencia cuando viaje en avión, monte en atracciones de feria o se exponga a otras situaciones en las que puedan producirse cambios repentinos o extremos de presión atmosférica, altitud o gravedad.
- Consulte con su profesional sanitario cómo prepararse para este tipo de situaciones. Tenga siempre a mano un botiquín de emergencia con glucosa de acción rápida e insulina de reserva.

- Preste atención a cualquier alerta de su bomba de insulina, así como a los síntomas de hipoglucemia o hiperglucemia.
- Siga las instrucciones de tratamiento de su profesional sanitario en estas situaciones.

#### Información para profesionales sanitarios

- Informe a los pacientes sobre esta nota de seguridad y las medidas que deben adoptar.
- Entregue la nota de aviso dirigida a personas usuarias a los pacientes afectados.



*"Los metabolizadores lentos de CYP2D6 deberían recibir dosis más bajas de metoprolol".*

## CASO CLÍNICO

### *Un paciente depresivo con resistencia poco clara al tratamiento*

#### El paciente y su historia

El paciente era un hombre de 54 años con un episodio depresivo grave que ingresó en una planta especializada en trastornos afectivos debido a una resistencia previa al tratamiento. En el momento del ingreso, llamó la atención que afirmara "tomar la medicación según lo prescrito" sin que nadie se lo pidiera.

El tratamiento del episodio depresivo actual ya se había iniciado hacía tres años en régimen de hospitalización. Sertralina más olanzapina habían logrado una remisión parcial en ese momento. A pesar de la medicación continuada, cuatro semanas después del alta el hombre había intentado quitarse la vida apuñalándose en el abdomen. Tras el tratamiento quirúrgico de las heridas, fue trasladado de nuevo a una clínica psiquiátrica, ya que sus síntomas depresivos habían aumentado significativamente.

A partir de ese momento, se sometió varias veces a tratamiento psiquiátrico hospitalario con breves interrupciones.

A diferencia del primer tratamiento hospitalario, todas las terapias mono y combinadas de antidepresivos basados en fármacos, así como las estrategias de aumento con litio y también los tratamientos con antipsicóticos atípicos no tuvieron éxito durante estas estancias hospitalarias.

#### Hallazgos y sospechas diagnósticas

No se encontró una causa orgánica para la resistencia al tratamiento a pesar de los diagnósticos exhaustivos.

La monitorización terapéutica de medicamentos para la medicación tomada en el momento de este análisis (carbonato de litio, mirtazapina, milnacipran y clozapina) fue negativa y se atribuyó a la falta de cumplimiento del paciente.

Los resultados de la monitorización también fueron negativos tras iniciar un

nuevo tratamiento con sertralina, litio y risperidona. Sin embargo, se descartó el incumplimiento como causa, ya que el hombre había tomado la medicación bajo supervisión.

El aumento del metabolismo y un trastorno de metabolización fueron considerados inverosímiles por los farmacólogos consultados, ya que no se detectaron metabolitos de ninguna de las sustancias en el plasma después de una semana.

#### Diagnóstico final y evolución

Se pensó en la posibilidad de un trastorno de absorción gastrointestinal debido a la cirugía abdominal con extirpación de 26 cm de íleon. Por lo tanto, los médicos cambiaron de la administración oral a la parenteral del medicamento (citalopram intravenoso). La monitorización terapéutica reveló entonces niveles suficientes del fármaco. Sin embargo, la terapia con citalopram intravenoso no fue suficientemente efi-

caz, por lo que se combinó con terapia electroconvulsiva. Esto condujo a un alivio significativo de los síntomas; finalmente, el paciente fue dado de alta del hospital para continuar el tratamiento ambulatorio con citalopram, 3 veces por semana intravenoso.

### Discusión

Los autores explican que las razones de una monitorización terapéutica negativa pueden ser muy diversas. Entre las posibles razones se encuentran las interacciones farmacológicas, las

diferencias farmacocinéticas interindividuales, pero también la falta de cumplimiento. También deben tenerse en cuenta causas poco frecuentes, como un trastorno de la absorción gastrointestinal.

La bibliografía especializada sobre la influencia de la cirugía gastrointestinal en la absorción de la medicación antidepressiva es escasa. Se ha descrito una menor absorción de fármacos tras la cirugía bariátrica. En general, hay algunas pruebas de un cambio postoperatorio en el efecto de los antidepre-

sivos, pero se necesitan más estudios clínicos para comprender los mecanismos subyacentes.

En definitiva, si no hay respuesta a los antidepressivos, debe llevarse a cabo una monitorización terapéutica de fármacos. Si no se detectan niveles de fármaco, no solo debe considerarse una falta de adherencia al tratamiento, sino también causas poco frecuentes como un trastorno de absorción gastrointestinal tras una intervención quirúrgica abdominal.

### REFERENCIAS

Wudy S, Regenthal R, Schomerus G, Strauß M. Therapieresistenz oder Non-Compliance? : Zusammenhang zwischen einer gastrointestinalen Resorptionsstörung und einer Therapieresistenz bei Depression [Treatment resistance or non-compliance? : Association between a gastrointestinal resorption disorder and treatment resistance in depression]. *Nervenarzt*. 2024;95(1):60-62. doi:

NOTA: Este caso se publicó en Univadis por Dr. med. Thomas Kron el 4 sept. 2024.

Accesible en: [https://www.univadis.es/viewarticle/d321964d-43af-4c9f-a212-8411721bfa0b?uuid=d321964d-43af-4c9f-a212-8411721bfa0b&uac=51924FK&u=g7Nnk16ewgtN4aGGHmAW2%2FemL2j1oCibspKJaD2qYKi70Cn tVkePT8xi2eK5dg%2F&ecd=wnl\\_all\\_240905\\_uniday\\_MUDES\\_5364856&utm\\_source=newsletter%2Bemail&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=auto\\_es\\_daily\\_](https://www.univadis.es/viewarticle/d321964d-43af-4c9f-a212-8411721bfa0b?uuid=d321964d-43af-4c9f-a212-8411721bfa0b&uac=51924FK&u=g7Nnk16ewgtN4aGGHmAW2%2FemL2j1oCibspKJaD2qYKi70Cn tVkePT8xi2eK5dg%2F&ecd=wnl_all_240905_uniday_MUDES_5364856&utm_source=newsletter%2Bemail&utm_medium=email&utm_campaign=auto_es_daily_)

*Si necesita ayuda para la notificación de reacciones adversas a medicamentos, se puede poner en contacto con el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital (Dra. Gina Paola Mejia, Dra. Susana Almenara de Riquer, Dra. Antia Gómez Fernández, Dr. Raúl Parra Garcés, Dra. Cristina Ramos del Moral, Dr. Fabio Mejías Fernández, Dra. Lucía Cañamero García, Dr. Edgardo Lovell Gaspari, Dr. Francisco Abad Santos, Dra. Dolores Ochoa Mazarro),*

- *Vía telefónica: Extensiones: 17534, 17599, 17527, 17523*
- *Busca de Farmacología Clínica: 8570*
- *Correo electrónico: [ginapaola.mejia@salud.madrid.org](mailto:ginapaola.mejia@salud.madrid.org); [susana.almenara@salud.madrid.org](mailto:susana.almenara@salud.madrid.org); [antia.gomez@salud.madrid.org](mailto:antia.gomez@salud.madrid.org); [raulmiguel.parra@salud.madrid.org](mailto:raulmiguel.parra@salud.madrid.org); [crdelmoral@salud.madrid.org](mailto:crdelmoral@salud.madrid.org); [bjorgfabio.mejias@salud.madrid.org](mailto:bjorgfabio.mejias@salud.madrid.org); [lucia.canamero@salud.madrid.org](mailto:lucia.canamero@salud.madrid.org); [edgardoraul.lovell@salud.madrid.org](mailto:edgardoraul.lovell@salud.madrid.org); [francisco.abad@salud.madrid.org](mailto:francisco.abad@salud.madrid.org); [mdolores.ochoa@salud.madrid.org](mailto:mdolores.ochoa@salud.madrid.org);*



**Hospital Universitario  
de La Princesa**