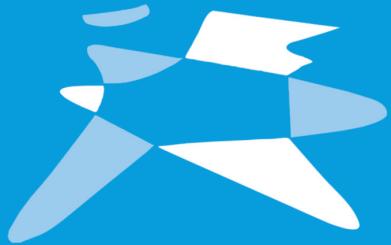




Prescripción de Fármacos



Volumen 31 - Nº4

Julio-Agosto 2025

.: ÍNDICE .:

Hidradenitis supurativa: nuevas dianas terapéuticas e impacto en la calidad de vida

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



IF TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento / Drug Discovery

EDITORIAL

- Lecanemab, donanemab y Alzhéimer

ARTÍCULO

- Hidradenitis supurativa: nuevas dianas terapéuticas e impacto en la calidad de vida

MEDICINA PREVENTIVA

- Análisis de los contactos estrechos nosocomiales de casos COVID-19

USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

- La AEMPS informa sobre el uso correcto de la hialuronidasa

USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

- Azitromicina

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

- Asociación entre la concentración plasmática de clozapina, los polimorfismos de CYP2D6 y el riesgo de efectos adversos

FARMACOVIGILANCIA

- Reacción adversa ocular muy infrecuente en pacientes tratados con semaglutida
- Metamizol: medidas importantes para minimizar los desenlaces graves del riesgo de agranulocitosis
- Prometazina: prolongación del intervalo QT

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Riesgo de sobredosificación accidental en población pediátrica con risperidona solución oral

CASO CLÍNICO

- Un hombre con hemorragia intracerebral después del uso de Viagra

INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

- Observatorio de uso de medicamentos

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

Raúl Parra Garcés

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

Miguel Ángel Seguido Rodríguez

Susana González Rámila

Paula Escalante de Vicente

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Irene Perea Antón

Helena Vazquez Gámez

Víctor Edgar Reguilón Sanz

CONTROL DE CALIDAD

Jaime Pérez Calvo

Jorge Toyos Argüelles

GESTOR DE DATOS

David Blanco Collado

Jiahong Liang

MEDICO DE ENSAYOS

Tamara Michelle Moreno Silva

Genesis Gabriela Saavedra Lizardi

ENFERMERA DE ENSAYOS

Elena Caricol Morgado

INVESTIGADORES PREDCTORALES:

Gonzalo Villalpando García

Paula Soria Chacartegui

Eva González Iglesias

Andrea Rodríguez López

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Cristina Ramos del Moral

Fabio Mejías Fernández

Lucía Cañamero García

Feruza Muratova

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

Ángel Lancho Sánchez

Carmen Rabadán Ungo

SECRETARIA DEL SERVICIO:

Marisa Fernández Mora

Rebeca Manzanares López

Andrés del Castillo Kazcmarek

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 Abanades

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

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

EDITORIAL

Lecanemab, donanemab y Alzhéimer

Acabo de publicar un libro con tintes autobiográficos cuyo contenido versa mayoritariamente en 2002 el profesor Luis Gandía y yo dedicamos la semana de la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando al tema monográfico de la enfermedad de Alzheimer. La Escuela estuvo apoyada por Farmaindustria. En 2025, coincidiendo con la aparición de las primeras terapias neuroprotectoras, los profesores Juan Fortea, Luis Gandía y yo hemos vuelto a dedicar la semana de la Escuela a esta enfermedad. Esta Escuela nació en 1996 gracias al interés por el tema farmacoterápico del entonces rector de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, profesor José Luis García Delgado. Como cada año, la Escuela ha contado con el apoyo de la Fundación Teófilo Hernando, cuyo director, Arturo García de Diego, ha tenido el gesto de otorgar varias becas para los alumnos. La UIMP, por supuesto, ha apoyado la Escuela desde su primera edición celebrada en 1996.

En los años 90 del pasado siglo se vaticinaba que con el nacimiento del tercer milenio dispondríamos de una eficaz terapia para "controlar" el alzhéimer. Pero los ponentes de la Escuela-2002, de dentro y fuera de España, solo pudieron comentar las medicaciones meramente sintomáticas que por entonces estaban surgiendo, a saber: los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa que degrada la acetilcolina en la sinapsis colinérgica (donepezilo, rivastigmina y galantamina) y el bloqueante de los receptores NMDA para el glutamato, memantina. Esta medicación ha sido la única disponible durante el último cuarto de siglo. Y ello a sabiendas de que tenía efectos menores sobre la memoria y no frenaba o enlentecía la progresión del deterioro cognitivo hasta sumergir al paciente en ese misterioso mundo del olvido y la demencia.

Recientemente, las agencias reguladoras han aprobado dos anticuerpos monoclonales frente a la proteína amiloide beta. Esta proteína, junto con una segunda proteína hiperfosforilada, fosfotau, constituyen los dos singulares marcadores patogénicos cuyos depósitos cerebrales ya describiera Alois Alzheimer en su paciente Auguste Deter hace 120 años, las placas seniles y los oívolos neurofibrilares. Esta reciente apertura a una eventual medicación neuroprotectora, capaz de frenar la progresión del alzhéimer, motivó la organización de este segundo curso veraniego sobre alzhéimer, que discurrió a lo largo de la semana del pasado 14 de julio.

Una semana permite hablar de múltiples aspectos de la enfermedad de Alzheimer. Y se expusieron temas variopintos que definen la enfermedad, desde la clínica (Juan Fortea, Unidad de Memoria del Servicio de Neurología del Hospital Santa Cruz y San Pablo de Barcelona), factores de riesgo modificables y no modificables (David Baglietto, Universidad de Málaga), genética (Raquel Sánchez, Hospital Clínico, Barcelona), mejora de las variables de los ensayos clínicos (Eloy Rodríguez, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander), nuevas dianas farmacoterápicas (Valle Palomo, Instituto de Nanociencia, IMDEA, Madrid), situación actual de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y reposicionamiento de fármacos (Antonio García), el potencial de los nuevos fármacos agonistas de GLP1 (Alberto Lleó, Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona), los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo y sangre para el diagnóstico (Marc Suárez-Calvet), la relación del síndrome de Down con el alzhéimer (Juan Fortea) o el tratamiento integral del paciente de alzhéimer (Mercé Boada, ACE Alzheimer Center, Barcelona). La exposición y discusión de todos estos temas dibujó un nítido cuadro sinóptico de esta compleja enfermedad. Ello permitió conocer la relevancia y el impacto que las nuevas medicaciones antiamiloídes revisitado. El doctor Pascual Sánchez-Juan, de la Fundación CIEN de Madrid, ilustró este tema, centrándose en los anticuerpos monoclonales anti-A β lecanemab y donanemab.

La hipótesis que sustenta la reducción de la carga amiloide beta como estrategia terapéutica para frenar la progresión de la enfermedad se ha sometido a escrutinio durante los últimos 25 años. Primero se intentó reducir el amiloide inhibiendo su síntesis con pequeñas moléculas que se administraban oralmente, atravesaban la barrera hematoencefálica (BHE) y llegaban al cerebro. Los ensayos clínicos fueron negativos. Más tarde se recurrió a la inmunización activa utilizando como antígeno el propio amiloide beta, pero la toxicidad y los pobres resultados terapéuticos condujo a la sustitución de esta estrategia por la de inmunización pasiva con anticuerpos

monoclonales, proteínas de gran peso molecular que hay que administrar intravenosamente. Este tamaño dificulta su paso a través de la BHE y su llegada a cerebro; sin embargo, siempre se ha argumentado que con que pase la BHE un mínimo porcentaje del fármaco, basta para disminuir el número de placas de amiloide beta en el cerebro de los pacientes. Y ello (la hipótesis dice) sería suficiente para mejorar la cognición, frenar la progresión y estabilizar la enfermedad. Es más, si el anticuerpo se administrara en estadios presintomáticos, podría retrasarse la aparición de la enfermedad.

En su didáctica presentación, el doctor Pascual Sánchez-Juan resaltó primero los fracasos de los ensayos clínicos realizados con anticuerpos anti-amiloide beta de primera generación durante los últimos 20 años, entre otros, bapineuzumab, solanezumab, ganteneurumab, aducanumab y crenezumab. Estos estrepitosos fracasos sirvieron, sin embargo, para mejorar gradualmente los diseños de los ensayos clínicos con nuevos monoclonales. Así, dos anticuerpos de segunda generación, lecanemab y donanemab, sí que han proporcionado resultados alentadores.

El quid de la cuestión con esta medicación parece residir en la especie de amiloide beta frente a la que el anticuerpo muestra actividad, a saber: monómeros, oligómeros, protofibrillas, fibras y placas. El lecanemab se une a varios subtipos mientras que el donanemab muestra preferencia por las placas. Los científicos que trabajan en el tema y los laboratorios farmacéuticos promotores opinan que el éxito de los monoclonales anti-amiloide beta de segunda generación se debe a esta selectividad por ciertas especies de amiloide beta. Independientemente de su mecanismo de acción a nivel molecular, la cuestión reside en la relevancia clínica de los resultados de los ensayos clínicos y en la capacidad de esta medicación para enlentecer el curso de la enfermedad. Estos ensayos clínicos se han publicado en los dos últimos años en revistas excelentes del tipo *New England Journal of Medicine* (lecanemab) o en el *Journal of American Medical Association*, *JAMA* (donanemab).

Los objetivos de los ensayos clínicos realizados en miles de pacientes en estadios incipientes de la enfermedad han sido fundamentalmente la disminución de la carga de amiloide monitorizada con pruebas de imagen PET (del inglés, positron emission tomography) y el enlentecimiento del deterioro

cognitivo medido con escalas de memoria que han ido mejorándose con los años. El número de placas de amiloide beta en cerebro se cuantifica con PET y unidades centiloide; los sucesivos estudios han definido un nivel de reducción del número de placas por debajo del 25%. Ello se correlaciona con un enlentecimiento estadísticamente significativo del deterioro cognitivo, un indicador de la modificación del curso de la enfermedad, la neuroprotección. Es más, los estudios sugieren que cuanto más rápidamente se reduzcan los niveles de amiloide beta en cerebro (de pocos meses a semanas), mayor van a ser los efectos enlentecedores del deterioro cognitivo.

La seguridad de los monoclonales se monitorizó con la aparición de reacciones adversas relacionadas con el amiloide beta, conocidas con el acrónimo ARIA (del inglés, A β -related imaging abnormalities), con edema cerebral y microhemorragias, que deben monitorizarse con resonancia magnética. Las reacciones adversas ARIA son más frecuentes en pacientes con genotipo APOE E4, que deben excluirse del tratamiento monoclonal.

La agencia reguladora estadounidense FDA ha sido más ágil en la aprobación de los anticuerpos monoclonales lecanemab y donanemab, en comparación con la agencia europea EMA, que aprobó el lecanemab pero rechazó el donanemab en marzo pasado; sin embargo, tras la evaluación de nuevos datos, la EMA también ha aprobado el donanemab recientemente.

Ralentizar la enfermedad en personas con alzhéimer incipiente es, sin duda, un gran logro. Y más que por la limitada eficacia de estos dos anticuerpos monoclonales, por el hecho esperanzador de haber encontrado un camino farmacoterápico hacia la neuroprotección y la estabilización de esta destructiva enfermedad. Es claro que los monoclonales han tenido gran éxito en varias enfermedades crónicas, ejemplos del cáncer, la artritis reumatoide o la psoriasis. ¿Por qué no en el alzhéimer? El éxito pasa por seleccionar bien a los pacientes a tratar, según han establecido los ensayos clínicos (estadio incipiente de la enfermedad y carga de amiloide beta).

Los nuevos anticuerpos monoclonales anti-amiloide beta que se están investigando en distintas fases de los ensayos clínicos buscan una mayor permeabilidad de la BHE, una más rápida reducción de la carga amiloide beta cerebral, una menor incidencia de

reacciones ARIA y una más cómoda administración subcutánea, que no requiera las visitas al hospital.

Pero esta simple estrategia terapéutica frente a una sola diana (el amiloide beta) es improbable que pueda resolver el problema de la compleja enfermedad de Alzheimer en cuya patogenia figura la fosfatasa, la activación de la microglía con neuroinflamación, el estrés oxidativo, la disfunción del calcio y la perturbación metabólica mitocondrial. La combinación de medicaciones que actúen en varias de estas dianas es, probablemente, el futuro para el tratamiento más eficaz de esta impactante enfermedad.

Una última consideración que no por ello es menos relevante. Se relaciona con el alto costo de los anticuerpos monoclonales. Este tema despertó también una gran polémica cuando surgieron los monoclonales en otros campos terapéuticos. Pero en claro contraste con los monoclonales en el alzhéimer, en el caso de por ejemplo la psoriasis, el anti-TNF α infliximab posee efectos terapéuticos espectaculares en casos moderados y graves. Por otra parte, cabe preguntarse quién pagará los 30.000 euros anuales que probablemente cueste el tratamiento anual del paciente con alzhéimer incipiente, a base del lecanemab o donanemab. En el Reino Unido funciona una agencia conocida como NICE (acrónimo del inglés National Institute of Clinical Excellence). Tiene como misión la evaluación rigurosa de los nuevos tratamientos. En lo que respecta a los anticuerpos monoclonales lecanemab y donanemab para tratar el alzhéimer leve, la agencia NICE concluye que el alto costo de esta medición y la problemática que acompaña a su administración (visitas al hospital para practicar las infusions intravenosas, monitorización del riesgo de reacciones ARIA con resonancia periódicas) no compensa su escaso efecto sobre la cognición. Por tanto, NICE ha desaconsejado la financiación de esta medicación por el Sistema Nacional Público de Salud del Reino Unido. El tiempo dirá qué opinan los sistemas de salud del resto de países de la Unión Europea, incluida España.

Antonio G. GARCÍA
Médico y farmacólogo clínico

ARTÍCULO

Hidradenitis supurativa: nuevas dianas terapéuticas e impacto en la calidad de vida

Esther RAMÍREZ HERRÁIZ¹, Yolanda DELGADO JIMÉNEZ², Ainhoa ARANGUREN OYARZÁBAL¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de La Princesa

²Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de La Princesa

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad crónica inflamatoria inmunomedida, sistémica, progresiva y supurativa de la piel que afecta aproximadamente al 1% de la población. Se manifiesta en forma de nódulos inflamados que evolucionan hacia la formación de abscesos y supuración de pus, los cuales pueden progresar hasta formar fistulas o túneles que conectan las lesiones (1).

Aproximadamente el 40% de los pacientes tiene familiares afectos. Más de la mitad de los pacientes tienen sobrepeso u obesidad y el 57% son fumadores. Un 18% de los pacientes sufren otra enfermedad inflamatoria inmunomedida concomitante: la artritis reumatoide (31%) y la psoriasis (26%) son las predominantes. El curso clínico es muy variable, desde casos relativamente leves caracterizados por la aparición recurrente de pápulas, pústulas y algunos nódulos inflamatorios, hasta casos graves que muestran abscesos fluctuantes profundos, senos drenantes y cicatrices graves similares a cuerdas. El dolor físico, el olor, el drenaje crónico y la desfiguración son características comunes de este trastorno (2).

El tratamiento de la HS requiere la prevención de nuevas lesiones en todas las etapas de la enfermedad para limitar la progresión (3).

Actualmente, disponemos de tres fármacos biológicos indicados y financiados para el tratamiento de la hidradenitis supurativa moderada a grave: adalimumab, secukinumab y bimekizumab (4) (ver tabla 1).

Es esencial el seguimiento de la tolerancia y aparición de efectos secundarios durante el tratamiento. En la tabla 2 se muestran los efectos secundarios más frecuentes (4).

Además, hay otros fármacos que pueden ser útiles en esta patología. Brodalumab (inhibidor de IL-17) ha mostrado respuestas terapéuticas favorables en las formas moderadas y graves, así como también los inhibidores de la IL-12/IL-23 (ustekinumab), IL-23 (guselkumab y risankizumab), los antagonistas del receptor de la IL-1 (anakinra) y los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (apremilast). Además, existen resultados prometedores en numerosos ensayos clínicos con fármacos biológicos y pequeñas moléculas (inhibidores de la Janus cinasa (JAK) e inhibidores del complemento) (5).

El carácter progresivo de esta enfermedad crónica agrava más la situación, ya que el dolor, la supuración y las lesiones recurrentes derivan en cicatrices que se acumulan y reducen la movilidad, deteriorando la calidad

de vida de los pacientes. En algunos casos, las graves secuelas físicas, que afectan a la imagen y al concepto de sí mismos, producen limitaciones importantes en las relaciones sociales, sexuales e incluso en la capacidad de trabajar. El resultado de estas alteraciones es la estigmatización y el aislamiento social que provoca que muchos pacientes acaben en depresión (1).

Por lo tanto, el uso de "patient reported outcome measures" (PROMs) es una intervención con efectividad probada que mejora la comunicación entre profesionales y pacientes, favoreciendo que las consultas sean más eficientes y centradas en los problemas relevantes (6).

Por este motivo, desde los servicios de Farmacia y Dermatología se ha iniciado un estudio observacional prospectivo y unicéntrico, con el objetivo de evaluar el impacto de la HS en la calidad de vida de los pacientes que actualmente se encuentran en tratamiento biológico con alguno de los tres fármacos mencionados. Para conseguir este objetivo, se han utilizado PROMs: cuestionario HSQol-24 para medir la calidad de vida global y en los diferentes dominios que contempla (psicosocial, relacional, laboral, económico, clínico y personal) y el cuestionario de ansiedad y depresión HADS de los que pronto tendremos resultados.

Tabla 1. Fármacos biológicos aprobados en el tratamiento de la hidradenitis supurativa de moderada a grave

Fármaco	Administración	Población	Esquema de tratamiento
Adalimumab	Subcutánea	Adultos y adolescentes >12 años	Inducción 160/80 mg en semana 0 y 2. Mantenimiento: 40 mg/7 días o 80 mg/2 semanas
Bimekizumab	Subcutánea	Adultos	Inducción: 320 mg/2 semanas hasta la semana 16. Mantenimiento: 300 mg/30 días
Secukinumab	Subcutánea	Adultos	Inducción: 300 mg en semanas 0, 1, 2, 3 y 4 Mantenimiento: 300 mg/30 días, pudiendo aumentar a 300 mg/2 semanas

Tabla 2. Efectos secundarios más frecuentes de los fármacos autorizados para la hidradenitis supurativa

Efectos adversos	Adalimumab	Secukinumab	Bimekizumab
Candidiasis oral/genital	-	X	X
Infecciones vías respiratorias altas	X	X	X
Neoplasias	X	-	-
Leucopenia	X	-	-
Neutropenia	-	X	X
Alteración perfil lipídico	X	-	-
Cambios de humor	X	-	-
Conjuntivitis	X	X	X
Cefalea	X	X	X
Dolor abdominal, náuseas, vómitos	X	X	-
Incremento enzimas hepáticas	X	-	-
Reacción en lugar inyección	X	X	X

REFERENCIAS

1. II Barómetro de la Hidradenitis Supurativa en España, 2018. ASENDHI
2. John R Ingram, MD, PhD. Hidradenitis supurativa: Management. In: UpToDate, Robert P Dellavalle, MD, PhD, MSPH Cindy Owen, MD (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on August 24, 2024.) https://www.uptodate.com/contents/hidradenitis-supurativa-management?source=mostViewed_widget
3. González-López MA. Hidradenitis supurativa. *Med Clin (Barc)*. 2024;162 (4): 182-9.
4. Fichas técnicas de adalimumab, bimekizumab y secukinumab. Disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
5. McCarthy S. Hidradenitis supurativa. *Annu Rev Med*. 2025; 76 (1) 69-80.
6. Wittich L, Tsatsaronis C, Kuklinski D, Schöner L, Steinbeck V, Busse R, Rombe T. Patient-Reported Outcome Measures as an intervention: a comprehensive overview of systematic reviews on the effects of feedback. *Value Health*. 2024 Oct;27(10):1436-1453. doi: 10.1016/j.jval.2024.05.013. Epub 2024 Jun 4. PMID: 38843978.

MEDICINA PREVENTIVA

Análisis de los contactos estrechos nosocomiales de casos COVID-19

Angels FIGUEROLA TEJERINA, Ana María FERNÁNDEZ-BRASO ARRANZ, Marina ACOSTA GUTIÉRREZ,
Elena María RODRÍGUEZ TORRES y José María GONZÁLEZ VIGUERAS.

Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario de La Princesa

Introducción

El estudio y seguimiento de los contactos estrechos de COVID-19 tiene como objetivo realizar un diagnóstico temprano para evitar la transmisión de la infección, por lo que adquiere especial importancia en los hospitales, debido a la vulnerabilidad de los pacientes ingresados en ellos.

Como en el Hospital Universitario de La Princesa la mayoría de las habitaciones son dobles, existe la posibilidad de identificar, entre los pacientes ingresados por otros motivos, a contactos estrechos de pacientes que positivizan a COVID-19 durante su estancia hospitalaria y hacer el correspondiente seguimiento.

Métodos

El Servicio de Medicina Preventiva identifica, pone en cuarentena y realiza seguimiento a todos los contactos estrechos de los nuevos casos de COVID-19 durante el periodo de tiempo en el que los contactos positivizarían si hubieran resultado contagiados. El periodo de riesgo de transmisión a considerar es desde 2 días antes del inicio de los síntomas del caso positivo hasta el momento en el que este es detectado y aislado. En los casos asintomáticos confirmados por PCR, los contactos se buscan desde 2 días antes de la fecha de diagnóstico.

Se revisan antecedentes de pruebas diagnósticas de infección activa (PDIA) y de infección reciente del paciente en contacto con el caso confirmado antes de identificarlo como "contacto estrecho"

cho" e indicar su aislamiento. Aunque según las recomendaciones vigentes en la población general los contactos estrechos están exentos de cuarentena, en el ámbito hospitalario se considera necesario el aislamiento de todos los contactos para evitar la transmisión nosocomial de la infección y la aparición de brotes hospitalarios.

Se realizó un análisis descriptivo de los contactos estrechos, identificados en el hospital desde el 1 de enero del año 2022 hasta el 30 de junio de 2025, con el fin de conocer las características de la población estudiada y analizar las posibles diferencias entre los contactos estrechos que positivizaron a lo largo del seguimiento y los que no.

Las variables cualitativas se describen mediante sus medidas de frecuencias absolutas y relativas, y se

comparan con la prueba χ^2 de Pearson o el test exacto de Fisher. Las variables cuantitativas se presentan mediante la media con su desviación estándar y la mediana, y se comparan mediante la U de Mann-Whitney por no seguir una distribución normal.

Resultados

Durante el periodo de estudio se han aislado por contacto estrecho a un total de 512 pacientes (el 53% de ellos en 2022, el 22% en 2023, el 17% en 2024 y el 8% en el primer semestre de 2025).

El 23% de los contactos estrechos positivizaron durante el seguimiento (118 casos): un 26% en 2022, un 18% en 2023, un 24% en 2024 y un 26% en el primer semestre de 2025. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los años del estudio.

De los 394 contactos que no positivizaron, se realizó seguimiento completo a un total de 237 pacientes (60%) con PCR negativa entre los 2-7 días después del último contacto con el caso de COVID-19. A los 157 contactos restantes no se les pudo realizar seguimiento por haber sido dados de alta (96%) o haber fallecido antes de los 7 días (4%).

El 79% de los contactos presentaban pauta completa de vacunación frente a COVID-19 (85% en 2022, 82% en 2023, 56% en 2024 y 77% en el primer semestre de 2025), siendo el porcentaje de vacunados entre los pacientes que positivizaron del 81%. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de vacunación entre los contactos que positivizaron a lo largo de los años del estudio y los que no lo hicieron (Figura 1).

El 68% del total de los contactos se encontraban ingresados en servicios médicos. El servicio con mayor número de contactos estrechos a COVID-19 ha sido Medicina Interna (110 casos), seguido de Cardiología (45), Traumatología (43), Psiquiatría (40), Cirugía General (38) y Digestivo (37).

La edad media del total de los contactos fue de 73 ± 18 años, siendo el 67% de pacientes mayores de 70 años (67% en 2022, 73% en 2023, 58% en 2024 y 63% en el primer semestre de 2025, no siendo estas diferencias significativas ($p>0,05$)). En la Figura 2 se

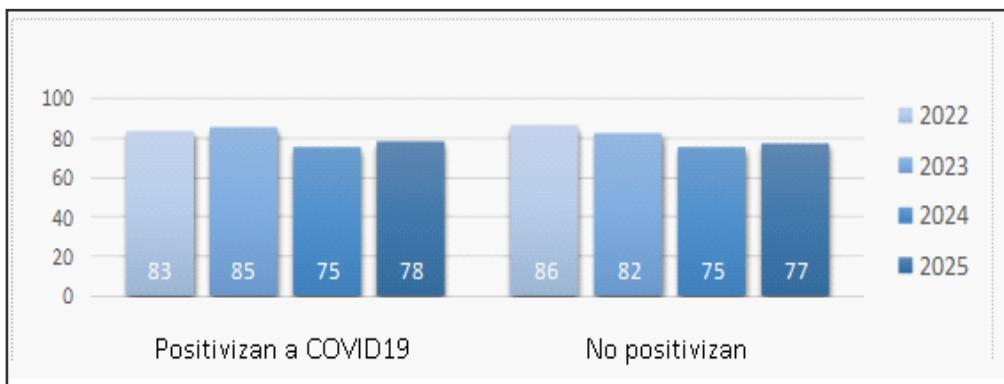


Figura 1. Porcentaje de vacunados entre los contactos estrechos

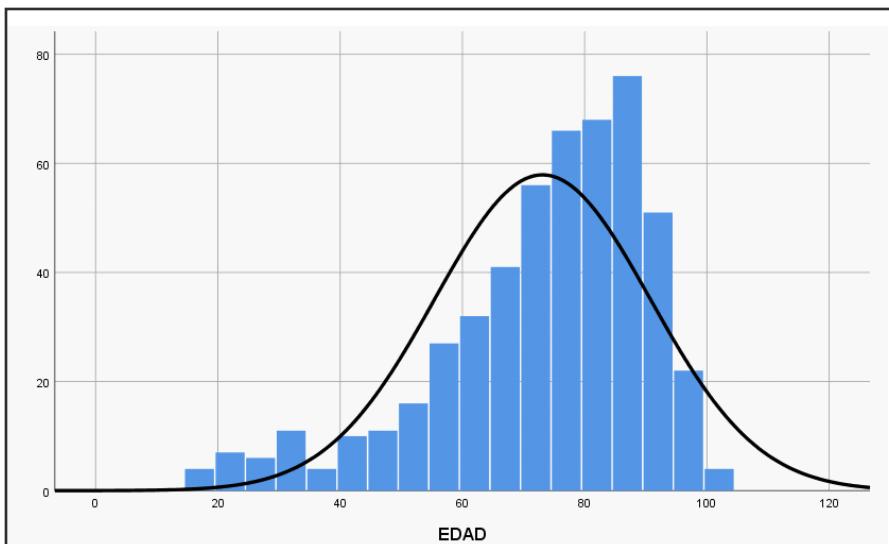


Figura 2. Distribución de los contactos según edad

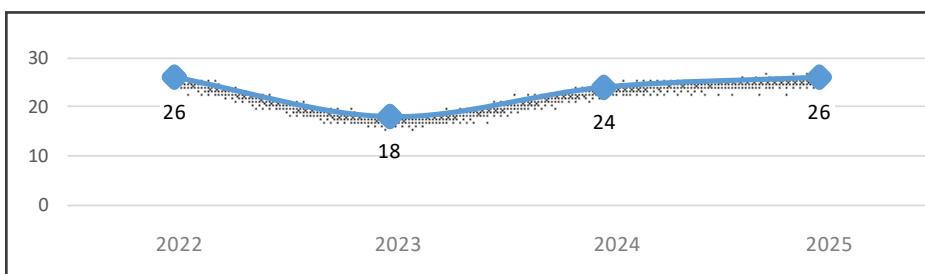


Figura 3. Porcentaje de contactos COVID-19 que positivizan

presenta la distribución de todos los contactos según su edad.

La edad media de los contactos que positivizaron fue de 76 ± 14 años, frente a los 73 ± 18 años de aquellos que no positivizaron, no existiendo diferencia estadísticamente significativa.

El porcentaje de exitus durante su estancia hospitalaria entre todos los contactos estrechos fue del 6,6% (34 pacientes), siendo muy similar en 2022 y 2023 (8%) y mucho menor en 2024

(1%). Durante el primer semestre de 2025 han sido exitus el 6% de los contactos.

La proporción de fallecidos a lo largo de su estancia hospitalaria fue del 13% en los contactos que positivizaron durante el seguimiento frente al 5% en los negativos. Esta diferencia ha resultado ser estadísticamente significativa ($p<0,05$), es decir, que el riesgo de fallecer es mayor entre los contactos que desarrollan COVID-19 frente a los que no positivizan.

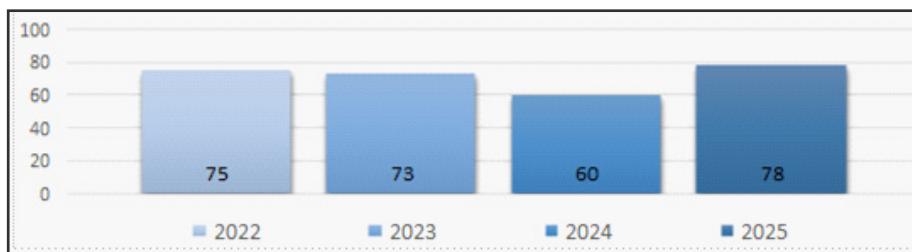


Figura 4. Porcentaje de >70 años entre los contactos que positivizaron

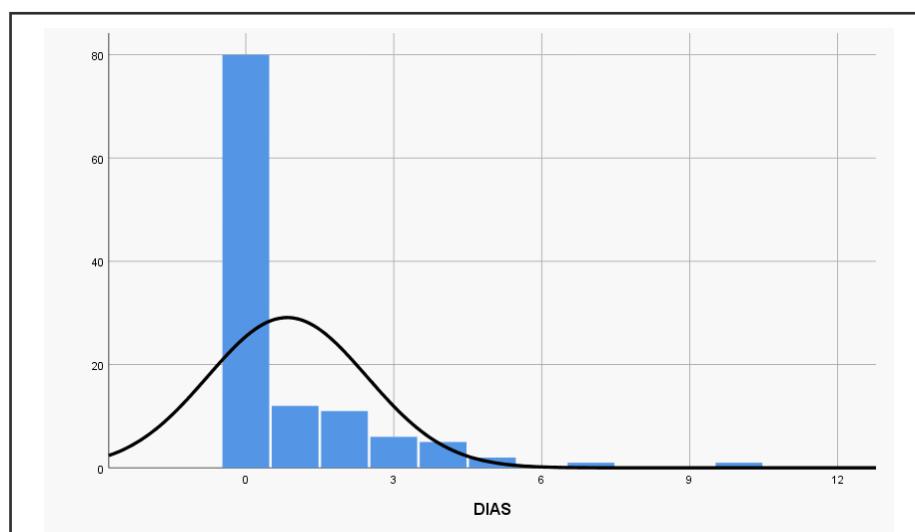


Figura 5. Número de días desde el contacto hasta la positivización

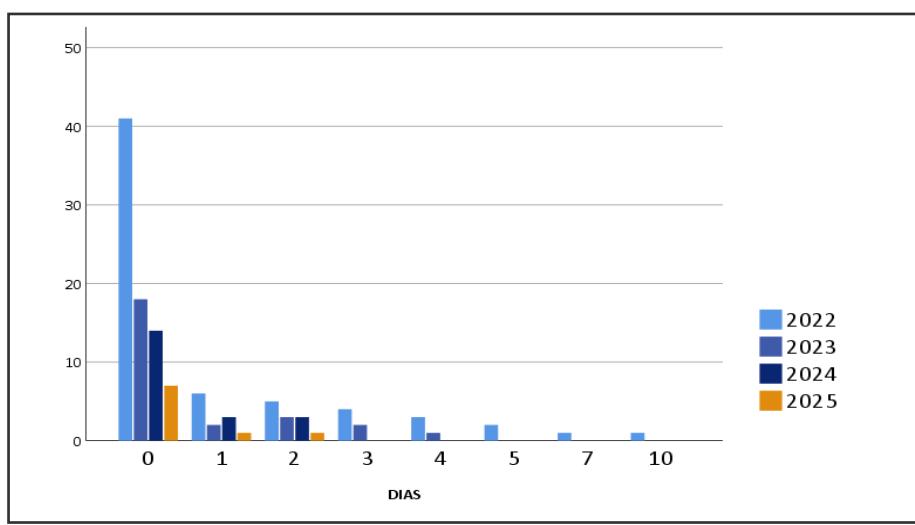


Figura 6. Número de pacientes que positivizan tras contacto estrecho

Contactos estrechos que positivizaron

El 23% (118 pacientes) de los contactos estrechos presentaron PCR COVID-19 positiva a lo largo del seguimiento. En 2022 y primer semestre de 2023 el seguimiento fue de 7 días, mientras que en el segundo semestre de 2023 y los años 2024 y 2025 el seguimiento se redujo a 2 días, tras la actualización del protocolo de contactos COVID-19.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de positivización de los contactos estrechos a lo largo del estudio (Figura 3). La distribución de los contactos que positivizaron a COVID-19 según servicios fue: Medicina Interna (20%), Psiquiatría (12%), Digestivo (9%), Cirugía General (9%) y Neurocirugía (8%).

El 72% de los contactos que positivizaron tenían más de 70 años, frente al

66% de aquellos que no positivizaron, no siendo estadísticamente significativa esta diferencia. Los porcentajes de mayores de 70 años que positivizaron fueron similares durante todo el estudio (Figura 4).

El 81% de los contactos que positivizaron se encontraban vacunados frente a COVID-19 con pauta completa, siendo los porcentajes del 83% en 2022, del 85% en 2023, del 75% en 2024 y del 78% en el primer semestre de 2025; sin diferencias estadísticamente significativas.

En la Figura 5 se observan los días que transcurrieron desde el último contacto con el caso COVID-19 hasta que fueron positivos cada uno de los 118 contactos estrechos.

Cabe señalar que la Moda es el mismo día de la identificación del caso COVID-19 (día 0), suponiendo el 68% del total de los contactos estrechos que positivizaron. La media de días transcurridos desde el último contacto hasta la positivización del paciente fue de $0,8 \pm 2$ días; no encontrando diferencias estadísticamente significativas a lo largo del estudio, siendo de $1,1 \pm 2$ en 2022, de $0,7 \pm 1$ en 2023, $0,5 \pm 1$ en 2024 y $0,3 \pm 1$ en 2025.

El 88% de los contactos estrechos que positivizaron lo hicieron en las primeras 48 horas, es decir, que en toda la serie hay 14 contactos estrechos (12%) que positivizaron después de más de 48 horas tras el último contacto con el caso positivo (11 en 2022 y 3 en 2023) (Figura 6).

Conclusiones

1. Un porcentaje importante de los contactos estrechos de casos COVID-19 positivizaron durante el seguimiento, sin diferencias a lo largo de los años del estudio.

2. El porcentaje de exitus entre los pacientes que positivizaron tras un contacto estrecho es estadísticamente mayor que entre los negativos al finalizar el seguimiento.

3. No existen diferencias significativas en la edad ni en el porcentaje de vacunación de los contactos estrechos que positivizaron.

4. La mayoría de los contactos estrechos que positivizaron lo hicieron en los 2 primeros días tras el último contacto con el caso COVID-19, por lo que la detección y el aislamiento precoz del contacto es fundamental para el control de la transmisión de la infección.

A la vista de los hallazgos expuestos, el Servicio de Medicina Preventiva propone mantener la estrategia vigente de vigilancia y control para los pacientes que son contacto estrecho de casos COVID-19.

Todo paciente identificado como contacto estrecho se ubicará en una habitación individual, en aislamiento de gotas y contacto, durante los 2 días posteriores al último contacto con el caso confirmado. Se realizará una PCR inicial para comprobar si se ha infectado y una PCR de control a las 48 horas para poder retirar el aislamiento.

USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

La AEMPS informa sobre el uso correcto de la hialuronidasa

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 6 de mayo de 2025
Referencia: AEMPS, 13/2025

- La hialuronidasa se comercializa en forma de producto cosmético y de medicamento, y en formatos similares como viales o ampollas
- Esta similitud ha generado confusiones y casos de mala praxis, suponiendo un riesgo grave para la salud humana
- La Agencia establece una serie de recomendaciones de actuación dirigidas a los profesionales de centros y clínicas de estética y a la ciudadanía

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) advierte sobre la necesidad de realizar un uso correcto de la hialuronidasa, especialmente en el contexto de los tratamientos estéticos.

Con la creciente popularidad de los implantes de relleno a base de ácido hialurónico, también ha aumentado el uso de la hialuronidasa para corregir complicaciones o resultados insatisfactorios. Sin embargo, no todos los productos con este ingrediente son adecuados para esta finalidad, por lo que su elección debe hacerse correctamente y de acuerdo con la normativa vigente.

La hialuronidasa está presente en el mercado tanto en forma de producto cosmético como de medicamento, y en ambos casos suele presentarse en formatos similares, como viales o ampollas. Esta similitud ha dado lugar a confusiones y se han detectado casos en los que algunas clínicas y centros médico-estéticos han inyectado hialuronidasa comercializada como cosmético, lo cual no está permitido en la legislación y supone un riesgo

grave para la salud pública. Por eso, es fundamental diferenciar claramente ambos tipos de productos para evitar confusiones sobre su uso y aplicación.

Hialuronidasa en productos cosméticos

La hialuronidasa puede utilizarse como ingrediente en cosméticos, siempre que su comercialización cumpla con la legislación.

Los productos que contengan hialuronidasa solo pueden comercializarse como cosméticos si tienen una función cosmética y su aplicación es tópica.

La administración de este producto cosmético mediante inyección u otras vías intradérmicas o sistémicas, que permiten una aplicación del producto más profunda de la epidermis —como sucede en técnicas de microinyecciones, mesoterapia, etc.— no está permitida y supone un riesgo grave para la salud humana.

Con el fin de garantizar un uso seguro de estos productos cosméticos que se presentan en viales o ampollas, su etiquetado debería de incluir la ad-

vertencia: "Uso tópico, no inyectar". En este sentido, la AEMPS ya publicó la nota informativa 1/2020, en la que informaba sobre el uso correcto de los cosméticos presentados en dichos formatos.

Asimismo, es crucial que los profesionales que apliquen hialuronidasa como cosmético por vía tópica dispongan de la formación y los conocimientos adecuados para asegurar una correcta utilización del producto.

Hialuronidasa en medicamentos

Actualmente, en España no hay registrado ningún medicamento con hialuronidasa. No obstante, los centros que deseen adquirir hialuronidasa pueden realizar el trámite de solicitud como medicamento extranjero a través del servicio de medicamentos en situaciones especiales (medicamentos especiales@aemps.es) de la AEMPS. Se recuerda que, al existir la posibilidad de adquirir el medicamento por esta vía, no procede su elaboración como fórmula magistral.

El uso de la hialuronidasa por vía inyectable está restringido únicamen-

te a productos comercializados como medicamentos, y su administración debe estar a cargo de profesionales sanitarios cualificados. Cualquier uso fuera de este contexto no solo vulnera la legislación vigente, sino que también compromete la seguridad del paciente.

Problemática actual

Se han detectado casos en los que se ha inyectado hialuronidasa comercializada como cosmético a pesar de que el etiquetado del producto incluía la advertencia de "no inyectar" y/o "uso tópico". Este tipo de aplicación no está permitida según la legislación sobre cosméticos, constituye una mala praxis profesional y puede suponer un riesgo para la salud humana.

También se han identificado situaciones en las que, a pesar de que el etiquetado del cosmético cumplía con la legislación e incluía advertencias como "no inyectar" y/o "uso tópico", este ha sido presentado de forma engañosa a los profesionales. A través de publicidad, cursos, o recomendaciones verbales, se ha promovido su uso por

vía inyectable y con finalidades impropias de un producto cosmético, tales como la corrección de rellenos dérmicos. Este tipo de prácticas, además de constituir una infracción clara de la normativa vigente, representa un riesgo significativo para la salud humana.

Por todo ello, la AEMPS establece una serie de recomendaciones dirigidas tanto a los profesionales como a la ciudadanía, con el objetivo de garantizar un uso seguro y conforme a la normativa de los productos que contienen hialuronidasa.

Información para profesionales de centros y clínicas de estética

- Cuando se trabaje con implantes de relleno a base de ácido hialurónico, el centro debe disponer de hialuronidasa como medicamento para poder actuar de manera inmediata ante posibles complicaciones.
- Compruebe el etiquetado del producto, así como la función del mismo y siga las advertencias que figuren en él.

- Tenga en cuenta que la inyección o aplicación intradérmica o sistémica de un producto cosmético no está permitida. Esta práctica supone un riesgo grave y constituye una mala praxis, que puede estar sujeta a responsabilidades administrativas, civiles y penales.
- En caso de duda sobre la consideración del producto como cosmético o medicamento, consulte a la AEMPS.

Información para la ciudadanía

- Solicite siempre al profesional información sobre el producto que va a utilizar en su procedimiento.
- La administración de implantes de relleno a base de ácido hialurónico, así como el uso de hialuronidasa inyectable, deben ser realizados exclusivamente por médicos debidamente cualificados y con formación específica en estas técnicas.

USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

Azitromicina

El CHMP ha recomendado una serie de modificaciones en el uso de la azitromicina en la Unión Europea, con el objetivo de optimizar su utilización y reducir el riesgo de desarrollo de resistencias antimicrobianas.

Motivación de la revisión

La azitromicina, antibiótico macrólido ampliamente utilizado en adultos y niños, figura en la lista de medicamentos esenciales de la OMS.

Sin embargo, también está clasificada en la categoría Watch de la OMS, debido a su mayor riesgo de generar resistencias.

Datos recientes muestran un aumento en su consumo y en la prevalencia de resistencias bacterianas asociadas, lo que motivó esta reevaluación iniciada el 30 de octubre de 2023 a petición del Instituto Federal Alemán de Medicamentos y Productos Sanitarios, conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE.

Cambios principales recomendados

Revisión y armonización de las indicaciones autorizadas, posología (incluida por grupos de edad), contraindicaciones, interacciones, uso en embarazo, efectos adversos y datos clínicos.

Indicaciones revisadas:

- Infecciones respiratorias altas y bajas (sinusitis bacteriana aguda, faringitis estreptocócica, bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad).
- ETS como uretritis y cervicitis por *Chlamydia trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae*.
- Enfermedad inflamatoria pélvica.
- Infecciones dentales (abscesos periodontales, periodontitis).
- Tratamiento y prevención de infecciones por *Mycobacterium avium* complex en personas con VIH-1.

Indicaciones a suprimir (por falta de evidencia suficiente):

- Acné vulgar moderado.
- Erradicación de *Helicobacter pylori*.
- Prevención de exacerbaciones del asma eosinofílica y no eosinofílica.

Nueva advertencia de seguridad

Se incluirá una advertencia en la ficha técnica sobre el riesgo de desarrollo de resistencias antimicrobianas, debido a los niveles prolongados y decrecientes de azitromicina en plasma y tejidos tras el tratamiento.

La advertencia indicará que el tratamiento solo debe iniciarse tras una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo, considerando la prevalencia local de resistencias y cuando no estén indicados otros regímenes terapéuticos preferentes.

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

Asociación entre la concentración plasmática de clozapina, los polimorfismos de CYP2D6 y el riesgo de efectos adversos

Claudia DÍAZ-FLORES NIETO

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

Qu K, Zhou Q, Zhu H, Zhou Z, Shen Y, Tian L, Su X. The association between clozapine plasma concentration, CYP2D6 (*10, *2) polymorphisms and risk of adverse reactions. Psychiatry Clin Psychopharmacol. 2023 Jun 1;33(2):76-83

INTRODUCCIÓN

La clozapina es un fármaco antipsicótico atípico eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria. Su uso en la actualidad está limitado por la gravedad de los efectos adversos que presenta (como la agranulocitosis, la hepatitis o la miocarditis), así como por la gran variabilidad interindividual de su concentración plasmática. Actualmente no está bien establecida la relación entre los niveles plasmáticos de este fármaco, influidos por factores genéticos entre otros, y sus consecuencias en aspectos de eficacia y seguridad.

Se ha postulado en diferentes publicaciones una asociación entre los polimorfismos [rs1065852 (*10) y rs16947 (*2)] del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y las reacciones adversas hematológicas, cardíacas y hepáticas derivadas del tratamiento con clozapina debido a la implicación de los mismos en su metabolismo. Sin embargo, existen dudas al respecto, por lo que este estudio pretende dilucidar la veracidad de dicha relación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional realizado sobre un tamaño muestral de 100 pacientes Chinos con diagnóstico de esquizofrenia. Las variables del estudio son: la concentración plasmática de clozapina y los niveles de glóbulos blancos (GB), neutrófilos (NEUT), plaquetas (PLQ), linfocitos (LNF), creatinfosfoquinasa (CK) y transaminasas (ALT y AST), así como los polimorfismos *10 y *2 de CYP2D6. Los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: tratamiento con clozapina durante 6 meses con posibilidad de ingesta de otros fármacos que no afectasen su metabolismo. Por su parte, los criterios de exclusión fueron: enfermedad cerebral orgánica; enfermedades físicas graves como cardia-

cas, hepáticas o renales; otras enfermedades que pudieran afectar a los parámetros examinados; y fármacos que interfieran con el metabolismo de la clozapina, como la carbamazepina.

Pautas de tratamiento durante el estudio

Se administró la pauta convencional según la ficha técnica de clozapina: dosis inicial de 12,5-25 mg/día, incrementándose 12,5-50 mg/día hasta conseguir una respuesta de eficacia.

Procedimientos

La duración del estudio fue de 6 meses, en los cuales se realizaron analíticas mensuales a los pacientes para evaluar los niveles de GB, NEUT, PLQ, LNF, CK, ALT y AST.

Así mismo se determinaron los polimorfismos (*10 y *2) de CYP2D6 mediante protocolos de hibridación in situ fluorescente y los niveles plasmáticos de clozapina mediante cromatografía líquida bidimensional.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Los datos de las variables a estudio fueron analizados mediante ANOVA en los grupos con polimorfismos *10 y *2 de CYP2D6.

RESULTADOS

En relación a las características sociodemográficas de la muestra, de entre los 100 participantes en el estudio, 79 fueron hombres y 21, mujeres, con una edad media de 55 años y una duración media de la enfermedad de 13 años.

En este estudio se observó una disminución estadísticamente significativa y linealmente dependiente de la concentración plasmática de clozapina en los niveles de GB y NEUT, así como un incremento de los niveles de CK, ALT y AST. Sin embargo, no se encontró re-

lación con los niveles de LNF y PLQ.

Respecto al polimorfismo *10 del CYP2D6, las variaciones mencionadas de estos niveles fueron considerablemente más acentuadas en el grupo TT (homocigoto mutado), con un descenso de GB y NEUT hasta 3 veces superior que en el grupo CC (homocigoto wild-type) y un aumento de CK y ALT entre 3 y 4 veces superior y de AST hasta 13 veces superior que en el grupo CC. De la misma forma, no fue significativa la disminución de LNF y PLQ en los individuos con esta variante alélica (ver Tabla 1).

En cuanto al polimorfismo *2 del CYP2D6, los cambios en los niveles también fueron estadísticamente significativos, aunque más discretos que en el anterior. La disminución de GB y NEUT fue 1,5 veces superior en el grupo CC respecto al TT. Por su parte, el aumento de CK y AST fue 3 veces superior y el de ALT 1,5 veces superior en el mismo grupo. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de LNF y PLQ (ver Tabla 1).

DISCUSIÓN

Influencia en el porcentaje de glóbulos blancos y neutrófilos

Debido a los datos obtenidos sobre la concentración plasmática de clozapina como predictor de leucopenia o neutropenia, especialmente en los fenotipos TT *10 y CC *2, este estudio enfatiza la importancia de la monitorización terapéutica de la clozapina en individuos con estos polimorfismos. En pacientes con niveles de leucocitos inferiores a $4 \times 10^9/L$ o de neutrófilos inferiores a $1.5 \times 10^9/L$ se debe reevaluar el riesgo-beneficio del tratamiento con este fármaco. Se han establecido las concentraciones por encima de 483,1 ng/mL como punto de corte a partir del cual el riesgo de desarrollar estas complicaciones se ve claramente incrementado.

Tabla 1. Cambios porcentuales de GB, NEUT, PLQ, LNF, CK, ALT, AST y concentración plasmática de clozapina de acuerdo con los polimorfismos de CYP2D6 (*10, *2).

		CYP2D6*10				CYP2D6*2		
	CC (n = 70)	CT (n = 23)	TT (n = 7)	P	CC (n = 18)	CT (n = 50)	TT (n = 32)	P
Disminución glóbulos blancos	10.91 (-4.07 - 24.37)	10.82 (-4.91 - 28.79)	38.28 (19.90-58.18)	.001	18.79 (3.40-35.42)	8.42 (-7.34 - 24.49)	10.26 (-6.01 - 26.38)	.048
Disminución neutrófilos	18.36 (1.41 - 36.97)	14.78 (0.78 29.57)	59.38 (39.87-78.96)	.001	32.37 (7.01-57.98)	16.28 (-3.38 to 36.85)	21.45 (1.47-42.09)	.032
Disminución plaquetas	3.55 ± 3.68	4.11 ± 3.23	3.36 ± 2.32	.981	3.51 ± 2.11	3.96 ± 3.52	3.31 ± 4.07	.974
Disminución linfocitos	4.60 ± 3.50	5.58 ± 4.18	6.63 ± 2.81	.944	4.85 ± 3.87	4.11 ± 4.45	5.51 ± 3.10	.942
Incremento CK	33.19 (-28.82 - 96.42)	44.31 (-9.67 - 100.43)	148.42 (46.31-256.59)	.001	76.15 (-28.38 - 183.93)	26.32 (-70.26 - 123.94)	20.29 (-71.40 - 112.26)	.001
Incremento ALT	33.38 (-18.03 - 95.97)	40.04 (-16.05 - 97.64)	104.31 (46.31-162.59)	.001	73.38 (-41.38 - 189.80)	44.35 (-27.25 - 117.57)	52.12 (-15.03 - 119.91)	.032
Incremento AST	12.41 (-21.03 - 46.64)	18.58 (-13.16 - 51.44)	151.47 (73.05-234.39)	.001	70.42 (-31.02 - 172.09)	17.01 (-55.38 - 89.56)	21.32 (-49.53 - 92.92)	.043
Concentración plasmática de clozapina	207.30 ± 137.09	214.30 ± 138.80	393.60 ± 140.75	.021	332.49 ± 141.58	183.30 ± 131.03	216.08 ± 134.94	.005

Influencia en la CK y transaminasas

La elevación de los niveles de CK en plasma puede ser indicativa de complicaciones como miocarditis o pericarditis, por lo que en pacientes que requieran tratamiento con clozapina se deben determinar previamente los polimorfismos *10 y *2 de CYP2D6. Los grupos *10 TT y *2 CC tienen un riesgo incrementado de desarrollarlas, sobre todo cuando la concentración de clozapina supera los 483,1 ng/mL, por lo que deberán recibir estrecho seguimiento. Cuando se sospeche o diagnostique alguna de estas complicaciones, la retirada del fármaco suele ser obligatoria.

De igual manera, los resultados de este estudio demuestran la asociación entre los polimorfismos TT *10 y CC *2 con un incremento del riesgo de hipertransaminasemia, especialmente cuando se supera la concentración establecida como umbral.

Las cifras y porcentajes obtenidos en el caso del polimorfismo *10 son compatibles con la disminución de la función de CYP2D6 que supone (metabolizadores intermedios). Por otra parte, cabe destacar la anomalía de los datos obtenidos sobre las modificaciones en los porcentajes de estas variables respecto al polimorfismo *2, ya

que esta variante no altera la actividad de CYP2D6, y sin embargo se producen modificaciones en la cantidad de GB, NEUT, CK, ALT y AST. Esto puede ser debido a la existencia simultánea de otros polimorfismos de CYP2D6 u otros genes como CYP1A2 no analizados en este estudio.

CONCLUSIÓN

En este estudio se recomienda una concentración plasmática de clozapina entre 102.5 y 483.1 ng/mL para conseguir respuesta de eficacia con una clara disminución del riesgo de aparición de efectos adversos en el tratamiento de la esquizofrenia.

COMENTARIO

Este estudio observacional es muy interesante porque incita a la reflexión sobre el papel de la monitorización terapéutica de fármacos cuyos efectos adversos conlleven gravedad. Destaca la importancia de la farmacogenética como factor que pueda estar influyendo en las diferentes concentraciones plasmáticas de individuos que reciben una dosis idéntica de fármaco. Aun así, se deben considerar otros factores como la edad o sexo de los mismos. Este enfoque permite avanzar en el propósito de tratamiento individualizado que tiene la medicina moderna.

El estudio ofrece un rango terapéutico muy concreto que puede servir como guía en la práctica clínica, aunque no se debe aplicar estrictamente, ya que hay pacientes por debajo del límite inferior con respuesta de eficacia y otros que con concentraciones superiores al límite superior no presentan ningún efecto adverso. Así mismo hay diferentes estudios que establecen el rango óptimo entre 350 y 600 ng/mL.

Como factores limitantes a destacar se encontrarían la restricción a un único grupo étnico, ya que hay investigaciones similares realizadas en poblaciones no asiáticas cuyos resultados no se superponen con los de este estudio, por lo que sería interesante afianzar estos datos con más estudios para que fueran extrapolables. Además, solo se analizan en esta investigación 2 de los polimorfismos de CYP2D6, cabiendo la posibilidad de que los resultados obtenidos no sean derivados de estos, sino de otros no analizados. Por último, estaría bien que se analizasen y discutiesen de igual manera los datos en función de respuesta de eficacia y no solo de reacciones adversas.

FARMACOVIGILANCIA

La AEMPS informa de una reacción adversa ocular muy infrecuente en pacientes tratados con semaglutida

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 9 de junio de 2025
Referencia: MUH (FV), 03/2025

- **Se confirma el riesgo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) en pacientes tratados con semaglutida**
- **La frecuencia de aparición de NOIANA durante el tratamiento con semaglutida es muy baja**
- **Ante la pérdida repentina de visión debe realizarse un examen oftalmológico, y en caso de confirmarse esta entidad, se debe interrumpir el tratamiento**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa del riesgo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) en pacientes tratados con semaglutida, principio activo de los medicamentos Ozempic, Rybelsus y Wegovy, utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha revisado el riesgo de desarrollar NOIANA, condición ocular que puede causar pérdida de visión repentina, asociado al uso de semaglutida.

Durante esta revisión se evaluaron los datos de ensayos clínicos y pre-clínicos, notificaciones de sospechas de reacciones adversas y bibliografía científica, concluyéndose que el tratamiento con semaglutida se asocia con un riesgo de desarrollar esta afección. La frecuencia de aparición es muy rara, pudiendo afectar a 1 de cada 10.000 personas de acuerdo con los datos de los ensayos clínicos.

Los datos de varios estudios epidemiológicos de gran tamaño mostraron que el tratamiento con semaglutida en adultos con diabetes mellitus tipo 2 se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar NOIANA de aproximadamente el doble en comparación con las personas no expuestas a este tratamiento. Esto corresponde aproximadamente a un caso adicional de NOIANA por cada 10.000 pacientes tratados con semaglutida durante un año.

Las conclusiones de la evaluación realizada por el PRAC deberán ser ratificadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la EMA, del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas.

Información para pacientes

- La semaglutida puede causar una enfermedad ocular llamada neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), que puede provocar pérdida de visión sin dolor.
- Si experimenta pérdida repentina o un empeoramiento rápido de la

visión, consulte inmediatamente con su médico.

- Es posible que su médico le realice un examen oftalmológico y que suspenda el tratamiento.

Información para profesionales sanitarios

- No se ha establecido el intervalo de tiempo para el desarrollo de NOIANA tras el inicio del tratamiento.
- Ante una pérdida repentina de visión, debe realizarse un examen oftalmológico.
- Si se confirma NOIANA, debe interrumpirse el tratamiento.

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

"Ley 29/2006: "Los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por medicamentos"".



Metamizol: medidas importantes para minimizar los desenlaces graves del riesgo de agranulocitosis

Carta de seguridad dirigida a los profesionales sanitarios

Metamizol es un derivado de la pirazolona, perteneciente al grupo de los analgésicos no opioides, con potentes propiedades analgésicas, antipiréticas y espasmolíticas, indicado para el tratamiento del dolor agudo moderado o intenso y la fiebre alta, como se especifica en la ficha técnica de los medicamentos que contienen metamizol. Metamizol se encuentra disponible como monofármaco o en combinación con otros fármacos.

La agranulocitosis, que puede provocar infecciones graves y potencialmente mortales, es una reacción adversa conocida de los medicamentos que contienen metamizol. Se caracteriza por un descenso brusco y repentino del recuento de granulocitos (nivel de neutrófilos inferiores a $0,5 \times 10^9/L$).

Las fichas técnicas de los medicamentos comercializados en España que contienen metamizol describen la agranulocitosis con una frecuencia muy rara ($< 1/10.000$) o poco frecuente ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$).

Después de una revisión a nivel europeo, las contraindicaciones, advertencias y precauciones sobre el uso de los medicamentos que contienen metamizol, tanto para pacientes como profesionales sanitarios, son revisadas para minimizar los desenlaces graves del riesgo conocido de agranulocitosis. Esto incluye información de cuándo no se debe usar metamizol y cómo facilitar la detección temprana y el diagnóstico de la agranulocitosis inducida por metamizol.

La revisión incluyó la evaluación de todos los datos disponibles, incluyendo la literatura científica y las notificaciones post-comercialización, algunas de ellas con desenlace mortal.

La revisión no identificó suficiente evidencia para demostrar que los recuentos sanguíneos rutinarios fueran una medida efectiva para la detección precoz de la agranulocitosis inducida por metamizol. La agranulocitosis inducida por metamizol no depende de la dosis y sus síntomas pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, incluso poco después de su finalización. Por lo tanto, se ha eliminado la recomendación de llevar a cabo dichos controles.

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 para reflejar las medidas para minimizar la gravedad de los desenlaces asociados al riesgo de agranulocitosis.

Recomendaciones para profesionales sanitarios:

- Los pacientes tratados con medicamentos que contienen metamizol deben ser informados de lo siguiente:
 - Los síntomas tempranos que sugieren agranulocitosis, como fiebre, escalofríos, dolor de garganta y cambios dolorosos en las mucosas, especialmente en la boca, nariz y garganta, o en la zona genital o anal;

- La necesidad de permanecer atento a estos síntomas, ya que la agranulocitosis puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, e incluso poco después de su finalización;

- La necesidad de suspender el tratamiento y buscar atención médica inmediata si presentan algunos de estos síntomas.

- Si se toma metamizol para la fiebre, algunos síntomas de la agranulocitosis pueden pasar desapercibidos. De manera similar, los síntomas pueden estar enmascarados si los pacientes están recibiendo tratamiento antibiótico.

- Si los signos y síntomas sugieren agranulocitosis, debe realizarse un recuento sanguíneo completo de inmediato (incluyendo la fórmula leucocitaria), y se debe suspender el tratamiento mientras se espera a los resultados. Si se confirma la agranulocitosis, el tratamiento no se debe reiniciar.

- Se elimina la recomendación de realizar recuentos sanguíneos rutinarios en pacientes tratados con medicamentos que contienen metamizol.

- La administración de metamizol está contraindicada en pacientes que hayan experimentado previamente agranulocitosis inducida por metamizol (u otras pirazolonas o pirazolidinas), alteraciones de la función de la médula ósea o enfermedades del sistema hematopoyético.

Prometazina: prolongación del intervalo QT

La prometazina es un antihistamínico de la familia de las fenotiazinas que está indicado en el tratamiento de alergia, angioedema, cinetosis, conjuntivitis alérgica, mareo, náuseas, rinitis alérgica, urticaria y vómitos. Dado que las fenotiazinas pueden prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución en pacientes tratados con bradicardia pronunciada, enfermedad cardiovascular o con una forma hereditaria de prolongación del intervalo QT.

Se requiere especial precaución cuando la prometazina se utiliza simultáneamente con otras sustancias o medicamentos que dan lugar a una prolongación del intervalo QT, como algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol, citalopram, metadona, pentamidina y moxifloxacino.

En casos de sobredosis de fenotiazinas se han descrito prolongaciones

del intervalo QT y arritmias graves con desenlace mortal.

Se añaden como reacciones adversas de frecuencia no conocida la prolongación del intervalo QT, torsade de pointes, síndrome neuroléptico maligno, hiperactividad psicomotora, alucinaciones, agresividad y trombocitopenia.

ERRORES DE MEDICACION

La AEMPS informa del riesgo de sobredosificación accidental en población pediátrica con risperidona solución oral

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y

Productos Sanitarios publicada el 11 de abril de 2025

Referencia: MUH (FV), 01/2025

- **El PRAC ha revisado las notificaciones de sobredosis en niños y adolescentes debidas a errores en la interpretación de las jeringas o pipetas que acompañan a este medicamento**
- **La mayoría de los casos notificados fueron graves y se relacionaron con errores en los decimales, con la consiguiente administración de 10 veces la dosis pautada**
- **Se recomienda a los profesionales sanitarios que proporcionen instrucciones claras a los pacientes y cuidadores sobre el uso correcto de los dosificadores**
- **Los pacientes deben buscar atención médica inmediata en caso de sobredosis o si aparecen signos o síntomas compatibles**
- **Tras la revisión del PRAC, se van a reforzar los mensajes sobre el manejo de los dispositivos para pacientes y cuidadores en el prospecto**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de que se han notificado casos de sobredosis accidental con risperidona solución oral (medicamentos comercializados en España que contienen risperidona solución oral: Risperdal 1 mg/ml solución oral y risperidona 1 mg/ml solución oral EFG) en población pediátrica debido a errores en la interpretación de las jeringas o pipetas que acompañan al medicamento. La risperidona está indicada, en población pediátrica, en el tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en los trastornos de la conducta en niños a partir de 5 años y en adolescentes con trastorno del desarrollo intelectual en los que la gravedad de la agresión u otros comportamientos perturbadores requieran tratamiento farmacológico. Debido a las dosis recomendadas en esta población, la solución oral se utiliza frecuentemente.

El Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), del que forma parte la AEMPS, ha llevado a cabo una revisión de las notificaciones de errores de medicación y sobredosis accidental con risperidona solución oral en niños y adolescentes y ha concluido que la mayoría de los casos notificados fueron graves (un 74%) y tenían una edad media de 8,8 años (3-15 años).

La causa más frecuente fue la interpretación errónea de los decimales en

los dosificadores, con la consiguiente administración de 10 veces la dosis pautada, lo que puede deberse a que estos contengan volúmenes muy superiores a las dosis pediátricas (entre 0,25 y 1,5 ml), así como a la variabilidad entre los diferentes dosificadores.

Los síntomas de sobredosis incluyen somnolencia, sedación, taquicardia, hipotensión, síntomas extrapiramidales, prolongación del intervalo QT y convulsiones. Para más información, consultar el punto 4.9 de la ficha técnica (información para profesionales sanitarios) y la sección 3 del prospecto (información para la ciudadanía) de los productos que contienen risperidona solución oral en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

Tras la revisión del PRAC, se van a reforzar los mensajes sobre el manejo de los dispositivos para pacientes y cuidadores en el prospecto de estos medicamentos, que también podrá consultarse en CIMA.

Los profesionales sanitarios deben instruir a los pacientes y cuidadores en el uso correcto de los dosificadores e informarles de los signos y síntomas de sobredosis con risperidona y de la necesidad de buscar atención médica inmediata si aparecen o se confirma una sobredosis.

Información para pacientes y cuidadores

- En población pediátrica es frecuente el uso de risperidona en solución

oral, empleando una jeringa o pipeta para medir la cantidad exacta de medicación pautada.

- En niños y adolescentes se utilizan dosis muy pequeñas.
- Se han notificado casos de sobredosis accidental con risperidona solución oral en niños y adolescentes por errores en la interpretación de estos dosificadores. Por ello, se recomienda lo siguiente:
 - Siga las instrucciones de uso indicadas en el prospecto. Preste atención al medir una dosis pequeña, por ejemplo, en soluciones de 1 mg/ml, para administrar 0,25 mg es preciso medir 0,25 ml (un cuarto de mililitro); para 0,5 mg es preciso medir 0,5 ml (medio mililitro);
 - No utilice un dosificador diferente al facilitado con el medicamento;
 - Despues de cada uso, lave la jeringa o pipeta con agua y deje secar al aire;
 - Si tiene cualquier duda, consulte con su farmacéutico.

Información para profesionales sanitarios

- Se han notificado casos de sobredosis accidental por errores en la interpretación de los dosificadores de risperidona solución oral en población pediátrica.

► Para minimizar este riesgo, se recomienda que los profesionales sanitarios, en particular los farmacéuticos:

- Enseñen al paciente/cuidador a interpretar correctamente las escalas del dosificador, haciendo hincapié en la posición que debe tener la jeringa/pipeta para la lectura del volumen. Puede haber diferencias en la posición

de lectura entre jeringas y pipetas.

- Muestren cómo medir volúmenes pequeños; en soluciones de 1 mg/ml, para administrar 0,25 mg es preciso medir 0,25 ml (un cuarto de mililitro); para 0,5 mg es preciso medir 0,5 ml (medio mililitro).

- Indiquen que se utilice únicamente el dosificador suministrado con el medicamento y que lo enjuague con agua y deje secar al aire después de cada uso.
- Indiquen al paciente/cuidador que busque atención médica inmediata en caso de sobredosis o si aparecen signos o síntomas que la sugieran.

CASO CLÍNICO

Un hombre con hemorragia intracerebral después del uso de Viagra

Un hombre de 53 años fue hospitalizado por debilidad en el lado derecho del cuerpo, náuseas y vómitos tras tomar el doble de la cantidad habitual de sildenafil para mantener relaciones sexuales. Era un gran fumador, pero no padecía ninguna otra enfermedad preexistente. Su puntuación de coma de Glasgow era 10.

Una tomografía computarizada (TC) mostró una hemorragia talámica izquierda aguda con ventrículos dilatados. La angiografía por TC permitió descartar anomalías vasculares.

El paciente y sus antecedentes

El paciente acudió al servicio de urgencias de un hospital de Mogadishu, Somalia, acompañado de su esposa con una debilidad reciente en el lado derecho del cuerpo. La mujer le dijo que su marido había tomado 100 mg de sildenafil unas horas antes para mantener relaciones sexuales.

Tras el acto, empezó a quejarse de mareos, náuseas y vómitos. También se sintió confuso y presentó alteraciones del habla. Finalmente, perdió la conciencia por lo que fue llevado al servicio de urgencias.

El historial médico del paciente no presentaba complicaciones. No presentaba hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia, migraña ni enfermedades cardio o cerebrovasculares. El paciente era fumador, con un índice de 12 paquetes/año.

Según su esposa, llevaba un año tomando sildenafil sin prescripción

médica. Sin embargo, normalmente tomaba 50 mg al día. No solía consumir otros medicamentos o drogas. El paciente no presentaba antecedentes familiares de cardiopatía, enfermedad cerebrovascular ni consumo de drogas.

Pruebas complementarias

Se midieron las constantes vitales del paciente que revelaron normopnea, una tensión arterial de 130/85 mmHg, una frecuencia cardíaca de 104 latidos por minuto y una temperatura corporal de 37,1 °C. Con una estatura de 1,79 metros y un peso corporal de 82 kg, el índice de masa corporal era de 23 kg/m².

Se determinó el Glasgow Coma Score (GCS), que era de 10/15 (ojos 2, verbal 4, motricidad 4). La inspección, auscultación, palpación y percusión del cuerpo no revelaron hallazgos claramente patológicos. Sin embargo, tanto en la inspección como en la exploración neurológica se observó debilidad del lado derecho del cuerpo descrita en la historia de la paciente.

Las pruebas rutinarias de laboratorio fueron normales. Se realizó una TC del cerebro que evidenció una hemorragia aguda en el talamo izquierdo y ventrículos dilatados. Se realizó una angiografía por TC para descartar anomalías vasculares. A la vista global de los hallazgos, se diagnosticó una hemorragia intracerebral como consecuencia del consumo de sildenafil y del tabaquismo.

El paciente fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos y tratado con 8 mg de dexametasona, 1-1-1, 102 g de solución de manitol al 20%. Además, se le administraron líquidos intravenosos, antibióticos, inhibidores de la bomba de protones y una sonda nasogástrica para la alimentación.

Tres días después, el Glasgow mejoró a 14/15, por lo que el paciente pudo ser trasladado a una planta de hospitalización convencional. Tras dos días más de monitorización y fisioterapia, el paciente fue dado de alta en un estado significativamente mejor. En una visita de seguimiento tres semanas más tarde, el paciente presentaba una recuperación de la fuerza en el lado derecho del cuerpo.

Discusión

Este caso pone de relieve una posible asociación entre el uso de sildenafil, el consumo de cigarrillos y la hemorragia intracerebral, sobre todo en los países en desarrollo. Sin embargo, se trata de un caso aislado, por lo que se necesitan estudios para establecer una relación causal fiable.

La importancia del caso también se ve limitada por el hecho de que no se dispuso de angiografía de sustracción digital, lo que significa que no se pudieron descartar por completo los aneurismas. Además, el historial médico se basó en la información facilitada por la esposa del paciente, lo que significa que podría haber errores o lagunas de información críticas.

REFERENCIAS

- Hassan MA, Mohamed IA, Omar AA, Adan ZM, Garba B, Badawi OH. Sildenafil Use and Cigarette Smoking Associated with Intracerebral Hemorrhage: A Rare Case Report. *Vasc Health Risk Manag*. 2024;20:21-26. Published 2024 Jan 9. doi:10.2147/VHRM.S443995
- Buxton N, Flannery T, Wild D, Bassi S. Sildenafil (Viagra)-induced spontaneous intracerebral haemorrhage. *Br J Neurosurg*. 2001 Aug;15(4):347-9. doi: 10.1080/02688690120072513. PMID: 11599452.

***NOTA:** Este contenido se publicó originalmente en Univadis Alemania. Wolfgang Paik. Caso clínico: un hombre con hemorragia intracerebral después del uso de viagra - Univadis - 1 ene. 2025.

INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Observatorio de uso de medicamentos

El Observatorio del Uso de Medicamentos es una iniciativa de la AEMPS, en colaboración con la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. Su propósito es poner a disposición de los profesionales sanitarios, la comunidad científica y los ciudadanos en general, los datos del uso de medicamentos en España con cargo al Sistema Nacional de Salud en el ámbito extrahospitalario.

Los informes técnicos de los estudios de utilización de medicamentos se realizan por grupos terapéuticos o por clases farmacológicas, según la importancia práctica de cada categoría.

Los informes utilizan la herramienta interactiva Microsoft Power BI, generando un informe por cada grupo o clase terapéutica. Dentro de cada informe, se pueden consultar los datos seleccionados (grupo terapéutico, principio activo, periodo de tiempo...), disponibles desde el año 2010, hasta el último año completo, con un decalaje de unos meses tras finalizar el año.

La metodología utilizada se puede consultar en el siguiente enlace: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/metodologia/>

Durante el año 2025 se han publicado **5 nuevos informes** del observatorio de uso de medicamentos:

- Hipolipemiantes
- Antimicóticos y antivirales
- Asma y EPOC
- Antimigrañosos
- Antiparkinsonianos

Los informes se pueden consultar en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes/>

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. Edgardo Lovell Gaspari, Dra. Feruza Muratona, 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; edgardoraul.lovell@salud.madrid.org; feruza.muratona@salud.madrid.org; francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org

