



:: ÍNDICE ::

EDITORIAL

- El profesor Julio Ancochea, un médico humanista

ARTÍCULO

- Q&A para clínicos sobre biosimilares en la Comunidad de Madrid

FARMACOGENÉTICA

- Hidralazina: farmacogenética e interacciones medicamentosas

USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

- La AEMPS advierte sobre los riesgos de manipular comprimidos o cápsulas

FARMACOVIGILANCIA

- Cambio de dosificación de Rybelsus (semaglutida) y posibles errores de medicación
- Tisagenlecleucel: síndrome de liberación de citoquinas y síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras de aparición tardía
- Dextetopropeno: síndrome de Kounis, erupción fija medicamentosa y contraindicación en el embarazo
- Azatioprina: SERP, interacción con alopurinol, colestasis del embarazo, pelagra y otros
- Hidromorfona, tapentadol: trastorno por consumo de opioides e interacción con anticolinérgicos
- Ciclosporina: lactancia
- Dextetopropeno/tramadol: abuso y dependencia

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Eliquis 5 mg 100 comprimidos recubierto con película (apixaban)
- Metformina 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG
- Brivudina y 5 fluorouracilo: interacción potencialmente mortal

INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

- Manual de Uso de NotificaRAM

Q&A para clínicos sobre biosimilares en la Comunidad de Madrid

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





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
Victor 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 Saaavedra Lizardi
ENFERMERA DE ENSAYOS
Elena Caricol Morgado
INVESTIGADORES PREDOCTORALES:
Gonzalo Villapalos García
Paula Soria Chacartegui
Eva Gonzalez Iglesias
Andrea Rodriguez Lopez
MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:
Cristina Ramos del Moral
Fabio Mejias Fernández
Lucía Cañamero García
Feruza Muratova
TÉCNICO DE LABORATORIO:
Alejandro de Miguel Cáceres
Marcos Navares Gómez
Ángel Llancho Sánchez
Carmen Rabadán Ungo
SECRETARÍA DEL SERVICIO:
María Fernández Mora
Rebeca Manzanares López
Andrés del Castillo Kazmarek
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 Márketing 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

El profesor Julio Ancochea, un médico humanista

En esta reflexión corro el riesgo de dibujar un inexacto retrato de un médico singular, el doctor Julio Ancochea Bermúdez. Sin embargo, creo jugar con cierta ventaja ya que conozco de primera mano su trayectoria vital. Y aunque los trazos del retrato incluyen las actividades centrales de un universitario, a saber, ciencia, docencia y gestión, resaltaré sobre estos colores el que ha impregnado una actividad a la que el doctor Ancochea ha dedicado esfuerzos particularmente intensos, el humanismo en el ejercicio del oficio de médico en el campo de las enfermedades respiratorias, y su implicación en proyectos de formación y ayuda a poblaciones desfavorecidas de África y Latinoamérica.

Desde la atalaya del Servicio de Neumología que dirige desde hace 25 años, Julio ha contribuido de manera inequívoca a la impregnación de lo universitario en el ambiente asistencial de su Servicio, así como en su madrileño Hospital Universitario de La Princesa. Ello ha sido posible gracias a su generosa disponibilidad para colaborar con varios rectores de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), de la que es catedrático, para conectar lo Universitario con la tarea asistencial y las prácticas de los alumnos de medicina, en los cuatro hospitales vinculados a la UAM. La UAM ha sido y todavía es la alma mater del doctor Ancochea. Siguiendo el mensaje del logotipo UAM, *Quid ultra faciam?* (¿Qué más puedo hacer?), Julio ha servido de coordinador para asuntos de ciencias de la salud con cuatro rectores de la UAM. Ha prestado apoyo académico en la enseñanza de pregrado y posgrado, con numerosas tesis doctorales dirigidas y la organización y participación en numerosos cursos de doctorado y másteres especializados.

Con ser relevantes estas actividades docentes, cabe señalar su inquietud por conseguir recursos para promover la actividad científica en el campo de las enfermedades respiratorias. El doctor Ancochea ha sabido negociar con varias compañías farmacéuticas la creación de cinco cátedras de patrocinio en la UAM, que durante años han financiado y financian actualmente múltiples actividades científicas y formaciones especializadas en el campo de las enfermedades respiratorias. Estas cátedras han posibilitado la contratación de varios profesores asociados entre los clínicos de su Servicio, abriéndoles la puerta al emprendimiento de una carrera académica y al enriquecimiento del profesorado clínico de la UAM, que siempre ha sido exiguo para las enseñanzas de la medicina.

¿Puede un médico, generalmente sobrecargado de tareas asistenciales, dedicar parte de su tiempo a la investigación clínica? La respuesta a este interrogante es afirmativa: puede y debe hacer investigación clínica que redundará en beneficio del paciente y en una mejor atención sanitaria. El profesor Julio Ancochea ha creado un ambiente científico de excelencia en su Servicio del Hospital Universitario de La Princesa, involucrando a sus colaboradores en tareas investigadoras. Esta actividad ha cristalizado en más de cuatrocientas publicaciones en revistas nacionales e internacionales, algunas de ellas de altísimo impacto como el *New England Journal of Medicine*, y en la presentación de los resultados de estas investigaciones en numerosos congresos nacionales e internacionales de neumología y otras especialidades médicas relacionadas. Esta inquietud científica de los miembros de su Servicio, catalizada por la obtención de recursos de entidades públicas y privadas, nacionales y europeas, se manifestó de modo especial durante, y en los años que siguieron a la pandemia COVID-19.

Durante la pandemia se vieron implicados en tareas asistenciales todos los servicios de los hospitales pero, particularmente, los servicios de neumología. Si lo urgente era tratar las afecciones pulmonares por COVID-19, también era urgente investigar los mecanismos etipatogénicos del virus y los posibles tratamientos. Un servicio tan abierto y sensibilizado por la investigación como el del profesor Ancochea cumplió solidariamente con sus tareas de cuidados a los enfermos; pero también se planteó varias investigaciones para conocer la enfermedad COVID-19 y la infección latente más duradera. De esta actividad financiada por varias entida-

des, pero particularmente por el Instituto de Salud Carlos III, salieron varias publicaciones, haciendo honor al ambiente científico que supo crear entre los numerosos miembros del Servicio de Neumología de La Princesa, incluyendo a los residentes. Algunos de los temas investigados y publicados se relacionaban con la mortalidad por COVID-19 en Europa y España, la COVID-19 persistente o el impacto de SARS-COV-2 en pacientes con bronquiectasias.

Conozco otras muchas facetas y actividades del profesor Ancochea, por ejemplo, su estrecha relación con sociedades científicas y la presidencia de la SEPAR. También se implicó en las tareas de algunas fundaciones, pero quisiera destacar su compromiso con la Fundación Teófilo Hernando que, como vicepresidente de su Consejo de Patronato prestó apoyo a la edición de libros sobre poesía y humanidades, y a otras varias actividades derivadas de sus cátedras de patrocinio en colaboración con la UAM y varias empresas farmacéuticas. Sin embargo, tras estas pinceladas biográficas, que ayudan a entender al personaje del retrato, quisiera ahora dar entrada a aspectos que hacen del doctor Julio Ancochea Bermúdez un prototipo de médico humanista, como lo fueran William Osler, Gregorio Marañón o Teófilo Hernando en la primera mitad del siglo XX.

Hipócrates en la Antigüedad y William Osler en los siglos XIX y XX han sido históricamente los referentes de médicos humanistas. En España, el referente de médico humanista del siglo XX es Gregorio Marañón quien aseveraba que había que tratar a los pacientes con el máximo respeto, idea que siempre intentó transmitir a sus discípulos. Decía que en la práctica de la medicina lo más importante es lo que relata el paciente; hay que dedicarle tiempo, mirarles a los ojos y establecer con él una relación amistosa y de mutuo respeto. Estas ideas en torno a la relación médico-paciente las ha cultivado el profesor Ancochea en su práctica médica en el campo de las enfermedades del aparato respiratorio. Y las ha puesto en práctica con la creación en el Hospital de La Princesa del proyecto “Be Neumo, Be You”, en su Servicio de Neumología. En el “Aula Respira Vida” de este Servicio he vivido algunos de los actos culturales de los muchos que se han celebrado a lo largo de los años, protagonizados por médicos y pacientes.

Durante mis 20 años de dedicación a la farmacología clínica en el Servicio que creé en 1996 en La Princesa, en colaboración con el profesor Francisco Abad, tuve ocasión de asistir a algunas sesiones del proyecto “Be Neumo, Be You”, en el “Aula Respira Vida”. El primer día que asistí a esta original y encomiable actividad me encontré con pacientes y médicos del Servicio y con ponentes que hablaban de humanidades, de la relación médico paciente, de música y de literatura. Me sorprendió agradablemente escuchar a algunos poetas declamando sus poesías que, por cierto, habían sido enfermos del doctor Ancochea. En varias ocasiones tuve el placer de participar como ponente en algunas de aquellas sesiones humanísticas para contar una herramienta pedagógica singular que yo había utilizado en mis actividades de educación médica en La Princesa (alumnos de cursos clínicos) y en la Facultad (alumnos de cursos preclínicos). En el marco de las actividades del Grupo de Poesía de Medicina-UAM, editamos cinco libros de poesías comentadas por los estudiantes, con el apoyo del doctor Ancochea, del decanato y de la Fundación Teófilo Hernando. En mis intervenciones en el “Aula Respira Vida” solía implicar a enfermos y médicos en la lectura de algunas poesías de esos libros, conocidos con el nombre genérico de “Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM”. Los 2000 ejemplares de cada libro se distribuían gratuitamente a todos los estudiantes de la Facultad y a algunos profesores.

También la música ha tenido presencia en las actividades culturales organizadas por el doctor Ancochea. Recuerdo una sesión en el marco de “Be Neumo, Be You” sobre fibrosis pulmonar idiopática. El paciente con esta enfermedad, Francisco Javier Serrano, dio un concierto de guitarra con el atractivo título “Música en el aire”. Respirando con la Fibrosis Pulmonar Idiopática”.

El profesor Julio Ancochea resume la dimensión humana de la Medicina en el siguiente decálogo:

1. RESPETO a la vida y la dignidad de las personas.
2. ASISTENCIA Y CUIDADOS del enfermo y la comunidad.
3. RIGOR Y COMPETENCIA CIENTÍFICA en el arte de la Medicina (Ciencia y Arte). Medicina Basada en la Evidencia...algo más.
4. INTELIGENCIA EMOCIONAL.

Sentimientos, trato humano, empatía (el médico y el paciente “personas”). Medicina Basada en la Afektividad. Conocimiento y sentimientos.

5. PRINCIPIOS ÉTICOS irrenunciables en la labor diaria.
6. HUMANIZACIÓN. Asunto “ético” que tiene que ver con “los valores” que nos llevan a diseñar políticas y programas, cuidar, ayudar y velar por todo lo relacionado con “la dignidad” personal de todo ser humano.
7. VOCACIÓN, COMPROMISO Y MILITANCIA. El “médico militante” (creyente y practicante) ... en su profesión, con los pacientes, en la sociedad.
8. ESPÍRITU UNIVERSITARIO. Formación permanente, Docencia, Investigación, Innovación.
9. HUMILDAD Y TRABAJO EN EQUIPO.
10. GENEROSIDAD -SOLIDARIDAD.

Hay una faceta en la extensa y rica biografía del profesor Julio Ancochea que me parece harto relevante en el marco de su perfil biográfico: su compromiso con la atención de salud en países en desarrollo. Hace unos días intenté contactar con él, pero no lo conseguí; se encontraba en los campamentos de refugiados Saharauis en Argelia. A su regreso, me contó las actividades que allí ha venido desempeñando en sus visitas a dichos campamentos, fundamentalmente de apoyo sanitario a la población y, sobre todo, las actividades de formación de los sanitarios locales. Como director de SEPAR-Solidaria, una organización de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, en el periodo 2007-2018, desarrolló proyectos en España, Zambia, Nicaragua, Colombia, Honduras y en los campamentos saharauis arriba mencionados. Desde 2011 hasta la actualidad ejerce de coordinador médico de la Alianza Sahara Salud, en la Oficina de Acción Solidaria de la Universidad Autónoma de Madrid. El compromiso del profesor Ancochea con instituciones solidarias se extiende a otras actividades que sería prolijo señalar. Entre los numerosos premios recibidos por el doctor Ancochea y su Servicio, me gustaría destacar el Premio a la Solidaridad de la Sociedad Española de Médicos Generales de Familia y el Premio del Consejo Social de la Universidad Autónoma de Madrid a la Mejor Trayectoria Solidaria.

Con estos trazos humanísticos y de compromiso social solidario doy por finalizado el retrato de un médico neohi-pocrático singular, el del profesor Julio Ancochea Bermúdez. No es un retrato realista al estilo de los que pinta Antonio López sobre las vistas de Madrid. Es más bien un retrato neoimpresio-

nista de colores luminosos, como viera el holandés Vincent Van Gogh a sus soleados girasoles. Este cuadro biográfico en el que he intentado plasmar lo esencial del personaje, huye del detalle ya que, dada la pléyade de facetas curriculares del profesor Ancochea, sería harto difícil plasmarlas todas. Al

profesor aquí retratado le sienta bien la etiqueta del título de esta reflexión: "El profesor Julio Ancochea, un médico humanista".

Antonio G. GARCÍA
Médico y farmacólogo clínico

ARTÍCULO

Q&A para clínicos sobre biosimilares en la Comunidad de Madrid

Cristina RAMOS DEL MORAL

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Princesa (Madrid)

1. ¿Por qué son relevantes los biosimilares en la práctica clínica?

Los medicamentos biológicos han transformado el tratamiento de numerosas enfermedades crónicas, incluyendo patologías reumatológicas, oncológicas e infecciosas. Su impacto clínico es indiscutible, pero su elevado coste supone un desafío para la sostenibilidad del sistema sanitario.

La introducción de biosimilares ha permitido ampliar el acceso a terapias biológicas y favorecer una utilización más eficiente de los recursos disponibles. No obstante, su incorporación ha generado dudas entre profesionales sanitarios, especialmente en relación con su desarrollo, evaluación regulatoria y utilización en situaciones de cambio terapéutico.

2. ¿Qué es un biosimilar?

Un biosimilar es un medicamento biológico desarrollado a partir de otro ya autorizado, con el que demuestra un perfil comparable en términos de calidad, eficacia y seguridad.

Los medicamentos biológicos se obtienen mediante procesos biotecnológicos complejos a partir de sistemas celulares vivos. Por ello presentan estructuras moleculares de gran tamaño y una variabilidad inherente ligada al propio proceso de fabricación.

Un biosimilar no es una copia exacta del medicamento de referencia. De hecho, existe una variabilidad esperable, tanto entre el referencia y el biosimilar, como entre biosimilares con el mismo nombre comercial entre sí. No obstante, se trata de una variabilidad esperable y, como tal, acotada.

3. ¿En qué se diferencia de un genérico?

Un biosimilar no es un genérico. Los medicamentos genéricos son copias exactas de moléculas químicas simples cuya bioequivalencia puede demostrarse mediante estudios farmacocinéticos.

En cambio, los biológicos son moléculas complejas producidas por sistemas celulares vivos, lo que impide su reproducción idéntica. De ahí que se haga especial énfasis en el hecho de que la variabilidad debe situarse dentro de límites definidos y sin relevancia clínica.

4. ¿Cómo se autoriza un biosimilar en Europa?

La autorización se realiza mediante procedimiento centralizado, coordinado por tanto por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), con una única evaluación científica válida para todos los Estados miembros.

La evaluación corresponde al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), que analiza la totalidad de la evidencia presentada para confirmar la ausencia de diferencias clínicamente relevantes frente al medicamento biológico de referencia.

A diferencia de los genéricos, cuya aprobación se basa en bioequivalencia (y, de forma secundaria, seguridad), en los biosimilares se evalúan comparativamente calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad.

5. ¿En qué consiste el ejercicio de comparabilidad?

El desarrollo de un biosimilar se basa

en un proceso escalonado cuyo objetivo es demostrar comparabilidad y no volver a demostrar beneficio clínico.

Este enfoque se fundamenta en el principio de la totalidad de la evidencia, donde cada fase aporta información complementaria. En primer lugar, se realiza una caracterización analítica exhaustiva que compara la estructura físico-química y las propiedades biológicas del biosimilar y del medicamento de referencia. Esta fase constituye la base del desarrollo.

Posteriormente se llevan a cabo estudios funcionales y no clínicos orientados a confirmar una actividad biológica comparable y descartar diferencias relevantes. Finalmente, se realizan estudios clínicos comparativos diseñados específicamente para detectar posibles diferencias en eficacia, seguridad e inmunogenicidad.

6. ¿Qué estudios clínicos se requieren?

Habitualmente el desarrollo clínico incluye estudios de fase I en los que se comparan los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos del biosimilar y del medicamento de referencia.

Posteriormente se realizan ensayos clínicos comparativos en pacientes dirigidos a evaluar eficacia, seguridad e inmunogenicidad. Estos estudios suelen desarrollarse en poblaciones sensibles a posibles diferencias, con el fin de maximizar la capacidad de detección. El objetivo no es demostrar superioridad, sino descartar diferencias clínicamente relevantes.

Como se puede comprobar, la fase de desarrollo clínico de estos fármacos

es coincidente con la del desarrollo de referencia, por lo que en muchas ocasiones estos fármacos se benefician de diseños adaptativos que agilicen la obtención de resultados.

7. ¿Por qué es clave la inmunogenicidad?

La inmunogenicidad es un elemento central en la evaluación de los biosimilares. Se analiza comparativamente la aparición de anticuerpos frente al fármaco y su posible repercusión clínica.

Un perfil de inmunogenicidad comparable al del medicamento de referencia es imprescindible para la autorización y está estrechamente ligado a la seguridad, de ahí su importancia.

8. ¿Qué es la extrapolación de indicaciones?

La extrapolación permite autorizar un biosimilar en indicaciones del medicamento de referencia que no han sido evaluadas directamente en ensayos clínicos específicos.

No se trata de una extrapolación automática. Debe demostrarse que el mecanismo de acción, el perfil farmacocinético y farmacodinámico y la inmunogenicidad son comparables en las distintas indicaciones. La evaluación se realiza de forma individualizada y solo se autoriza cuando no existen diferencias clínicamente relevantes.

9. ¿Son intercambiables los biosimilares?

En el ámbito europeo es importante diferenciar intercambiabilidad, sustitución automática y cambio terapéutico. En España, la decisión sobre el cambio entre medicamentos biológicos recae en el médico responsable y no existe sustitución automática generalizada, como sí sucede con los genéricos.

El cambio terapéutico implica una decisión médica planificada, con información adecuada al paciente y seguimiento posterior. La evidencia disponible indica que no se asocia a pérdida de eficacia ni a incremento del riesgo de reacciones adversas, manteniéndose comparables las tasas de inmunogenicidad.

10. ¿Qué papel tiene la farmacovigilancia?

La farmacovigilancia es esencial tras la autorización. Dado que se trata de medicamentos biológicos, resulta fundamental mantener una vigilancia activa del perfil de seguridad a largo plazo.

La trazabilidad es un elemento clave, cobrando especial interés con respecto

de los medicamentos convencionales el registro del nombre comercial y el número de lote administrado para facilitar la identificación ante sospechas de reacciones adversas. Al igual que en el resto de fármacos, el seguimiento en condiciones reales de uso complementa la evaluación regulatoria inicial.

11. ¿Existen diferencias entre países europeos?

Aunque la autorización es centralizada, la implementación práctica varía entre Estados miembros. Estas diferencias se relacionan con los marcos normativos nacionales, las políticas de precios y las estrategias de adopción.

Las tasas de utilización dependen también del grado de confianza de los profesionales sanitarios y de las iniciativas formativas promovidas por las autoridades sanitarias. Por otro lado, los procedimientos de switching (intercambio del referencia por el biosimilar) varían entre países. En este caso, al contrario que con los genéricos, la sustitución automática no es el estándar, recayendo el switching sobre el médico prescriptor.

12. ¿Cuál es la situación en España y en la Comunidad de Madrid?

En España, la incorporación de biosimilares se ha desarrollado de forma progresiva, con variabilidad entre comunidades autónomas.

En la Comunidad de Madrid se ha adoptado una posición favorable a su utilización como herramienta de sostenibilidad, manteniendo los estándares de calidad, eficacia y seguridad exigidos. Se reconoce el papel del médico en la decisión de cambio, situando este proceso dentro del ámbito asistencial, por lo que la sustitución recae exclusivamente sobre el prescriptor del fármaco.

13. ¿Qué papel desempeñan las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (CFyT)?

Si la planificación estratégica de la introducción de biosimilares corresponde a los niveles autonómico y estatal, las CFyT operan en el plano táctico dentro del hospital. Son las encargadas de traducir esa estrategia en decisiones concretas: evaluar la evidencia disponible, posicionar el biosimilar en la guía farmacoterapéutica y establecer criterios de utilización y protocolos de cambio terapéutico con seguimiento estructurado.

No prescriben ni ejecutan el cambio en el paciente individual, pero sí defi-

nen el marco en el que ese cambio se produce. En ese sentido, actúan como puente entre la política sanitaria y la práctica clínica diaria.

14. ¿Qué diferencia supone disponer de un Servicio de Farmacología Clínica en el manejo hospitalario de biosimilares?

Disponer de un Servicio de Farmacología Clínica permite reforzar tanto la evaluación como la aplicación práctica de los biosimilares en el hospital. Desde su participación en las CFyT, contribuye a la revisión crítica de la evidencia y al análisis comparativo de eficacia, seguridad e inmunogenicidad, ayudando a fundamentar las decisiones de posicionamiento.

En el plano asistencial, actúa como apoyo en la valoración individualizada en situaciones de cambio terapéutico, en calidad de interconsultores médicos con capacidad prescriptora, y puede participar en el seguimiento clínico de los pacientes. En aquellos centros con unidades de ensayos clínicos, también interviene en el diseño y ejecución de los estudios que posteriormente se utilizan para la aprobación del fármaco.

Por último, su implicación en la farmacovigilancia hospitalaria refuerza la seguridad del proceso, especialmente en un contexto donde la correcta prescripción y la trazabilidad resultan esenciales.

15. ¿Qué impacto económico tienen los biosimilares?

La utilización de biosimilares permite reducciones de coste en torno al 20-50% respecto a los medicamentos biológicos de referencia.

Este ahorro facilita tratar a un mayor número de pacientes, mantener el acceso a terapias biológicas en áreas de alta carga asistencial y liberar recursos en la industria farmacéutica para nuevas incorporaciones terapéuticas u otras prioridades asistenciales. Contribuyen así a la sostenibilidad del sistema sanitario a medio y largo plazo.

16. ¿Qué barreras persisten en la práctica clínica?

A pesar de la evidencia acumulada, persisten dudas entre profesionales y pacientes relacionadas con seguridad o eficacia a largo plazo. El efecto nocebo puede influir en la percepción de respuesta clínica tras el cambio terapéutico.

La trazabilidad adecuada y la generación continua de datos en práctica

clínica real siguen siendo fundamentales para reforzar la confianza en su utilización.

Ideas clave

- Los biosimilares son medicamentos biológicos comparables en calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad a sus medicamentos de referencia.
- No son genéricos ni copias exactas, pero la variabilidad existente es esperable, está acotada y carece de relevancia clínica.
- Su autorización en Europa se basa en un riguroso ejercicio de comparabilidad sustentado en la totalidad de la evidencia, incluyendo estudios analíticos, funcionales y clínicos.

- La inmunogenicidad es un elemento central en su evaluación y está estrechamente ligada a la seguridad del tratamiento.
- La extrapolación de indicaciones no es automática: requiere justificación científica y evaluación individualizada por parte de la EMA.
- En España, el cambio terapéutico entre biológico de referencia y biosimilar recae en el médico prescriptor; no existe sustitución automática generalizada.
- La farmacovigilancia y la trazabilidad (incluyendo registro de nombre comercial y número de lote) son esenciales en su utilización.
- Las CFyT operan en el plano táctico hospitalario, definiendo criterios

de uso y protocolos de cambio que estructuran la práctica clínica.

- Los hospitales con Servicio de Farmacología Clínica cuentan con apoyo médico experto en revisión crítica de la evidencia, individualización del cambio terapéutico y farmacovigilancia.
- La utilización de biosimilares permite reducciones de coste del 20–50%, contribuyendo a la sostenibilidad del sistema sanitario y ampliando el acceso a terapias biológicas.
- Persisten barreras como dudas clínicas y efecto nocebo, lo que hace necesaria una comunicación adecuada y la generación continua de datos en práctica real.

REFERENCIAS

1. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products (Rev.1). Londres: EMA; 2014. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf

2. Sociedad Española de Farmacología Clínica (2015) Posicionamiento sobre identificación, intercambiabilidad y sustitución de medicamentos biosimilares. 17 de septiembre 2015. SEFC. Disponible en: <https://se-fc.org/wp-content/uploads/2020/11/intercambiabilidad-biosimilares.pdf> (Accedido: 2 de febrero de 2026)

3. Medicines Policy in Action: The impact on volume and cost of biologic medicines after biosimilar introduction. Value Health Reg Issues. 2025. doi:10.1016/j.vhri.2025.101173

4. IQVIA Institute for Human Data Science. The impact of biosimilar competition in Europe 2022. IQVIA White Paper; 2022. Disponible en: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/white-papers/the-impact-of-biosimilar-competition-in-europe-2022.pdf>

FARMACOGENÉTICA

Hidralazina: farmacogenética e interacciones medicamentosas

Jose SANCHEZ FUERTES¹, Karem RINCON GARCIA²

¹ Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

² Servicio de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante Dr. Balmis.

En periodo de rotación en el Laboratorio de farmacogenética,

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa.

1. Introducción

La hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca constituyen a día de hoy dos de las principales causas de morbilidad cardiovascular a nivel global. Ambas patologías comparten mecanismos fisiopatológicos relacionados con la disfunción endotelial, alteraciones estructurales y funcionales del miocardio, aumento de la poscarga, lo que se traduce en la reducción de la capacidad del corazón para mantener un gasto cardíaco adecuado. En condiciones especiales como el embarazo, la hipertensión arterial representa una de las complicaciones médicas más frecuentes y potencialmente letales al asociarse a un mayor riesgo de preeclampsia, eclampsia, restricción del crecimiento fetal y parto prematuro (1).

El abordaje terapéutico, fundamentalmente de carácter farmacológico debe ir orientado a reducir la sobrecarga hemodinámica, optimizar la perfusión tisular y prevenir la aparición de complicaciones cardiovasculares. Existe una amplia gama de agentes farmacológicos empleados en el manejo en estas patologías; entre ellos, la hidralazina, un vasodilatador directo, desempeña un papel importante como alternativa terapéutica en determinadas situaciones clínicas, principalmente cuando se requiere un control rápido de la presión arterial y/o una disminución de la resistencia vascular sistémica (1,2).

2. Indicaciones y aprobación

En 1953 se autorizó por la FDA el uso de hidralazina como antihiperten-

sivo. La última renovación de autorización documentada en España fue en el 2008. Este fármaco está indicado en hipertensión moderada a grave en combinación con otros agentes antihipertensivos (habitualmente diuréticos y/o betabloqueantes). Puede usarse en insuficiencia cardíaca congestiva crónica de moderada a grave como medicación complementaria junto con nitratos de acción prolongada en pacientes que no respondan adecuadamente al tratamiento convencional con diuréticos y digitálicos (3).

La hidralazina se considera una opción terapéutica de segunda línea en el manejo de preeclampsia y eclampsia; aunque la evidencia disponible es contradictoria, su uso se ha visto relacionado con mayor incidencia de eventos

adversos perinatales en comparación con otros fármacos antihipertensivos (2,3).

3. Mecanismo de acción y efectos hemodinámicos

La hidralazina es un vasodilatador periférico de acción directa que relaja el músculo liso arteriolar, reduciendo la resistencia vascular sistémica. Interfiere además con el metabolismo y movimientos del calcio intracelular. Con ello, disminuye la resistencia vascular arteriolar y reduce la presión arterial sistémica. Debido a la vasodilatación arterial, se produce estimulación refleja del sistema simpático (barorreflejo), generando así taquicardia; aumentando el gasto cardíaco y la actividad de renina plasmática. La dilatación es predominante en arterias, por lo que la hipotensión ortostática no es una manifestación predominante. Sin embargo, puede producir hipotensión y/o taquicardia, sobre todo al inicio del tratamiento o con incrementos rápidos de dosis (2,4,3,5).

4. Pautas de administración y monitorización

La dosis inicial de este fármaco es 12,5 mg cada 6-12 h durante los 2-4 primeros días; luego 25 mg cada 6 h en la primera semana y posteriormente 50 mg cada 6 h según respuesta. La dosis máxima diaria indicada en el tratamiento de hipertensión arterial es de 200 mg/día (3). Se recomienda monitorizar la presión arterial y frecuencia cardíaca al inicio y con incrementos de dosis para detectar hipotensión y taquicardia. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el tratamiento con hidralazina debe iniciarse bajo estricta supervisión médica y únicamente en entornos que disponga de equipamiento necesario para la monitorización continua del paciente durante el inicio del tratamiento vigilando posible hipotensión y/o taquicardia. En este contexto generalmente se utilizan dosis más altas que las utilizadas en el manejo de hipertensión, sin embargo, la respuesta terapéutica presenta una alta variabilidad interindividual, por lo que debe individualizar el tratamiento. La dosis máxima diaria indicada en el tratamiento de insuficiencia cardíaca no debe exceder los 225 - 300 mg día (1,3,5).

5. Farmacocinética

5.1 Absorción y distribución

La absorción es rápida, con un tiempo hasta concentración máxima (Tmax) de 1-2 h. El efecto terapéutico comienza aproximadamente a los 30 minutos tras la administración. La biodisponibi-

lidad oral es variable por metabolismo de primer paso y depende del fenotipo de acetilación (N-Acetiltransferasa 2 - NAT2): 30-35% en acetiladores lentos y 10-15% en acetiladores rápidos (3). En cuanto a la distribución, se une en un 85-90% a proteínas plasmáticas.

La hidralazina atraviesa la barrera placentaria. Sin embargo, la expresión de NAT2 en el feto es muy limitada o incluso ausente durante el desarrollo embrionario y fetal temprano, lo que implica que el metabolismo fetal del fármaco sea mínimo o nulo (3).

5.2 Metabolismo

Sufre amplio metabolismo intestinal y hepático (efecto de primer paso). Además, la acetilación hepática (fenotipo acetilador rápido/lento) es determinante en la biodisponibilidad y en el perfil farmacocinético/efectos adversos (por ejemplo, existe mayor riesgo de desarrollar síndrome lupus-like en acetiladores lentos) (2,3).

5.3 Eliminación

La eliminación es principalmente renal, donde el 90% se elimina en forma metabolizada y el 7% se excreta inalterado. Un pequeño porcentaje (3%) es eliminado por las heces. La semivida de eliminación es de 2-4 h y puede prolongarse en insuficiencia renal grave (3).

5.4 Ajuste de dosis por función hepática y renal

En insuficiencia renal se recomienda administrar la dosis normal a intervalos más prolongados. Para un aclaramiento de creatinina 10-50 ml/min se recomienda un intervalo entre dosis de 8 h. Para aclaramiento de creatinina <10 ml/min, se recomienda un intervalo entre dosis de 8-16 h en acetiladores rápidos y de 12-24 h en acetiladores lentos (3).

En insuficiencia hepática (debido al elevado efecto de primer paso) se recomienda reducir la dosis y/o aumentar los intervalos de dosificación, el ajuste debe ser individualizado y con monitorización clínica (3).

6. Seguridad y contraindicaciones

6.1 Contraindicaciones

El uso de hidralazina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes de la formulación. Asimismo, se encuentra contraindicado en pacientes con taquicardia intensa, antecedentes de enfermedad corona-

ria, aneurisma aórtico disecante, insuficiencia cardíaca con gasto elevado (ej. tirotoxicosis), insuficiencia cardíaca derecha aislada (cor pulmonale), insuficiencia miocárdica secundaria a obstrucción mecánica (ej. estenosis mitral o aórtica, pericarditis constrictiva) y enfermedad reumática de válvula mitral (3).

También está contraindicado en pacientes con lupus eritematoso sistémico o trastornos relacionados y porfiria (3).

6.2 Embarazo y lactancia

La seguridad del uso de hidralazina durante el embarazo no ha sido establecida, ya que no existen ensayos clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En estudios realizados en animales, la hidralazina ha mostrado efectos teratogénicos en ratones, incluyendo la aparición de paladar hendido y malformaciones en los huesos faciales y craneales. En humanos, se han descrito casos aislados de trombocitopenias y hemorragias en recién nacidos de madres que recibieron hidralazina durante el tercer trimestre, no obstante, no se ha demostrado una relación causal directa entre estos efectos y la administración del fármaco. Por lo tanto, la hidralazina debe utilizarse únicamente cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos para el feto, y se recomienda evitar su uso, en la medida de lo posible, durante el primer y segundo trimestre de gestación (2,3).

Adicionalmente, la hidralazina se excreta en la leche materna, alcanzando bajas concentraciones en el lactante. Aunque no se han descrito efectos adversos clínicamente significativos en recién nacidos expuestos a través de la lactancia, se recomienda una vigilancia estrecha en el lactante en los casos en que el tratamiento materno con hidralazina sea inevitable (3).

6.3 Interacciones con otros medicamentos y sustancias

Se debe tener precaución con los medicamentos que pueden interactuar con la hidralazina, ya que, varios de ellos pueden modificar o potenciar su efecto hipotensor (3). En la tabla 1 se resumen las principales interacciones farmacológicas que deben considerarse durante el tratamiento.

7. Reacciones adversas

La hidralazina induce una vasodilatación periférica que conlleva una estimulación refleja miocárdica, lo que puede

originar, en determinados pacientes, reacciones adversas como cefalea, palpitaciones, taquicardia, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea principalmente. Estas reacciones suelen ser reversibles al reducir la dosis del fármaco y sólo en casos seleccionados, es necesario suspender la medicación (3).

En tratamientos prolongados (superiores a seis meses) y con dosis elevadas (>100 mg/día) se han descrito casos de síndrome lupus-like y glomerulonefritis inmunomediada; la aparición de fiebre y poliartalgias debe considerarse un signo de alarma, por lo que se recomienda realizar uroanálisis para descartar microhematuria o proteinuria. Ante la sospecha de un cuadro clínico compatible con lupus inducido por fármacos, la hidralazina debe suspenderse inmediatamente. Asimismo, en pacientes bajo tratamiento crónico se aconseja realizar vigilancia estrecha de hemograma y anticuerpos antinucleares (ANA) cada 6 meses (3).

Por último, dado el riesgo de desarrollar neuropatía periférica asociada a depleción de piridoxina, se debe considerar la suplementación con vitamina B6 cuando corresponda.

En la tabla 2 se resumen las principales reacciones adversas observadas en pacientes tratados con hidralazina (3).

8. Farmacogenética de la hidralazina

La N-acetiltransferasa 2 (NAT2) acetila la hidralazina a metabolitos inactivos. NAT2 es muy polimórfica y la combinación de alelos determina el fenotipo acetilador. Los NAT2 poor metabolizers (PM; acetiladores lentos) presentan mayor exposición plasmática tras dosis orales, mayor efecto antihipertensivo y mayor riesgo de reacciones dependientes de dosis (p. ej. síndrome lupus-like), mientras que los rapid/intermediate metabolizers (RM/IM) presentan menor exposición. La concordancia genotipo/fenotipo NAT2 es alta (>90%), lo que justifica ajustes posológicos y vigilancia clínica, especialmente para tratamientos crónicos o dosis altas (4,6,7).

Tabla 1. Principales fármacos que pueden interaccionar con la hidralazina

Puede potenciar el efecto hipotensor	Puede disminuir el efecto hipotensor
Amifostina* Agentes antihipertensivos Diazóxido Pentoxifilina Análogos de la prostaciclina Inhibidores de la monoaminoxidasa Relajantes musculares (baclofén y tizanidina) Alcohol	Metilfenidato Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) Corticosteroides

* Debido al posible efecto hipotensor del uso simultáneo debe espaciarse la administración de la amifostina tras 24 horas de la suspensión de tratamiento con hidralazina.

Tabla 2. Principales reacciones adversas descritas en pacientes tratados con hidralazina.

Clase de sistema orgánico (MedDRA)	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras ≥1/10 000 a <1/1000
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Discrasias sanguíneas, eosinofilia	Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido*, aumento anormal de peso	
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*		Mareo*	Temblor, neuropatía periférica, hipoestesia
Trastornos oculares			Conjuntivitis, lagrimeo	
Trastornos cardíacos	Taquicardia*, Palpitaciones*			
Trastornos vasculares			Hipotensión ortostática*	
Trastornos respiratorios			Congestión nasal*	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea*, Náuseas*, Vómitos*		Estreñimiento, hipomotilidad intestinal
Trastornos hepatobiliares			Hepatotoxicidad	
Trastornos musculoesqueléticos, de la piel, tejido conjuntivo y subcutáneo		Espasmos, Síndrome similar al lupus eritematoso sistémico**	Prurito, erupción exantemática	
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis	Disuria
Trastornos en el lugar de la administración			Edema, pirexia, escalofrío	

* Reacción adversa relacionada con el mecanismo farmacológico esperado.

** Asociación descrita en casos aislados.

Las consideraciones genéticas (Tabla 3) aplican principalmente a la administración oral, ya que la acetilación por NAT2 afecta al metabolismo de primer paso y la vía IV elimina ese efecto. Se debe considerar el genotipado de NAT2 antes de iniciar hidralazina en: tratamientos crónicos o planificados a largo plazo, dosis altas (≥100 mg/día) o cuando se pretenda alcanzar dosis ≥200 mg/día y en pacientes con factores de riesgo para síndrome de lupus-like o en los que la aparición de toxicidad sería especialmente grave (6).

- **PM (acetilador lento):** iniciar con dosis más bajas e ir aumentando paulatinamente en función de la respuesta. Evitar exceder la dosis de 100 mg/día de mantenimiento cuando sea posible. Si la patología está controlada con dosis bajas, mantener y monitorizar. Si se requiere mayor control y el riesgo/beneficio justifica un aumento de dosis, hacerlo con vigilancia estrecha.
- **IM / RM (acetiladores intermedios/rápidos):** pautas habituales. Iniciar 12,5 mg cada 6–12 h y esca-

lar según respuesta hasta dosis estándar; no se requieren reducciones sistemáticas por genotipo

salvo respuesta clínica (hipotensión/taquicardia) o interacciones concomitantes.

• **Indeterminado:** tratar con precaución. Iniciar con dosis bajas y monitorizar.

Tabla 3. Correlación entre el fenotipo y genotipo del NAT2 y su implicación en la recomendación terapéutica de hidralazina según el fenotipo (4,6,7)

Predicción del fenotipo NAT2	Ejemplos de diplotipo	Expectativa farmacocinética	Consecuencias clínicas relevantes / riesgo
Metabolizador rápido (RM)	*1/*1, *1/*4, *4/*4	Acetilación rápida → menor biodisponibilidad oral y menor exposición plasmática	Menor exposición: respuesta antihipertensiva normal, bajo riesgo de lupus-like
Metabolizador intermedio (IM)	*1/*5, *4/*6, *1/*7	Acetilación intermedia → exposición intermedia entre RM y PM	Respuesta intermedia: manejo similar a RM
Metabolizador lento (PM)	*5/*5, *5/*6, *6/*6, *7/*7	Acetilación reducida → aumento significativo de concentración plasmática y biodisponibilidad	Mayor eficacia, pero riesgo alto de efectos adversos (taquicardia, hipotensión, lupus-like con dosis altas)
Indeterminado	*10/*27, *5/*51	Fenotipo incierto — interpretar con precaución	Requiere interpretación clínica; tratar como IM/RM hasta confirmar

REFERENCIAS

1. McEvoy, J. W., McCarthy, C. P., Bruno, R. M., Brouwers, S., Canavan, M. D., Ceconi, C., Christodorescu, R. M., Daskalopoulou, S. S., Ferro, C. J., Gerdt, E., Hanssen, H., Harris, J., Lauder, L., McManus, R. J., Molloy, G. J., Rahimi, K., Regitz-Zagrosek, V., Rossi, G. P., Sandset, E. C., Scheenaerts, B., ... ESC Scientific Document Group (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European heart journal, 45(38), 3912–4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>

2. Sridharan, K., & Sequeira, R. P. (2018). Drugs for treating severe hypertension in pregnancy: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. British journal of clinical pharmacology, 84(9), 1906–1916. <https://doi.org/10.1111/bcp.13649>

3. Ficha técnica Hydrapres de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55960/FT_55960.html#

4. Eadon MT, Hein DW, Andersen MA, Chapman AB, Cooper-DeHoff RM, Desta Z, Duarte JD, Elchynski AL, Gaedigk A, Karol SE, Limdi NA, Lteif C, Sosinski L, Zubiaur P, Whirl-Carrillo M, Klein TE, Caudle KE, Donnelly RS, Agúndez JAG. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for NAT2 genotype and hydralazine therapy. Clin Pharmacol Ther. 2025. doi:10.1002/cpt.70071.

5. Contreras MB, Lorenzo M, Núñez G, de la Espriella R, Santos E, Núñez J. Utilidad del uso de hidralazina más nitratos en insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida: a propósito de tres casos. REC: CardioClinics. 2022;57(3):216-218. doi:10.1016/j.rccl.2021.01.002.

6. Hernández-González Oswaldo, Martínez-Leija Miguel E., Paz-Rodríguez Víctor A., Portales-Pérez Diana P. Arilaminas N-acetiltransferasas 1 y 2: fisiología, genética y epigenética. Gac. Méd. Méx [revista en la Internet]. 2024 Oct [citado 2025 Oct 27]; 160(5): 498-504. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132024000500002&lng=es. Epub 07-Feb-2025. <https://doi.org/10.24875/gmm.24000125>.

7. García Menaya JM. Polimorfismo de NAT2 y patología humana. Tesis doctoral. Universidad de Extremadura, Cáceres; 2002. Disponible en: <https://dehesa.unex.es/entities/publication/bb361178-c6a9-49be-8224-eb4cf0c27e16>

USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

La AEMPS advierte sobre los riesgos de manipular comprimidos o cápsulas

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 30 de septiembre de 2025
Referencia: MUH (FV), 06/2025

- La manipulación de formas farmacéuticas orales sólidas puede alterar su estado, su eficacia terapéutica y ocasionar reacciones adversas por lo que debe evitarse
- Esta manipulación puede tener un impacto especialmente relevante en formas farmacéuticas de liberación modificada, comprimidos sublinguales y medicamentos de estrecho margen terapéutico
- En situaciones clínicas y contextos asistenciales que dificultan el uso de estas formas farmacéuticas, la manipulación puede llevarse a cabo si no existen alternativas terapéuticas viables y siempre siguiendo las recomendaciones establecidas para minimizar riesgos
- La Agencia establece una serie de recomendaciones para pacientes y usuarios que se encuentran en una de estas circunstancias

La Agencia Española de Medicamentos y Productos farmacéuticos (AEMPS) advierte de que la manipulación de formas farmacéuticas orales sólidas como comprimidos o pastillas puede influir negativamente en

su eficacia terapéutica y ocasionar reacciones adversas, tanto a los pacientes como a quienes manipulen los fármacos. Además, esta manipulación puede tener un mayor impacto en las formas farmacéuticas de liberación

modificada (por ejemplo, liberación retardada, como las gastrorresistentes o de liberación prolongada), los comprimidos sublinguales (ya que no se deben tragar) y los medicamentos de estrecho margen terapéutico. Por lo

tanto, de manera general no se deben manipular los medicamentos.

La administración oral es, en muchas ocasiones, la vía preferida para la utilización de medicamentos por su facilidad de uso y buena aceptación por parte del paciente, pero existen determinadas situaciones clínicas y contextos asistenciales que dificultan el uso de estas formas farmacéuticas, como son los problemas de deglución (especialmente relevantes en pacientes geriátricos o institucionalizados), el uso de sondas enterales, la administración en niños o la necesidad de realizar ajustes de dosis. Ante estas circunstancias, si no existen alternativas terapéuticas viables, puede surgir la necesidad de manera excepcional de manipular la forma farmacéutica para facilitar su administración, recurriendo a prácticas como partir, triturar, disolver comprimidos o abrir cápsulas, así como mezclarlos con espesantes y alimentos. Por ello, es fundamental tener en cuenta que no todos los medicamentos pueden ser manipulados sin comprometer su eficacia o seguridad. Así, manipular un medicamento puede provocar:

- Falta de eficacia, por degradación del principio activo o por cambios en la liberación del principio activo y el lugar de absorción y, como consecuencia, cambios en la biodisponibilidad del mismo.
- Alteraciones organolépticas (cambios en sabor, color, etc.).
- Irritación o lesiones en la mucosa oral o gastrointestinal (especialmente esófago y estómago).
- Además, la persona que manipula el medicamento puede exponerse accidentalmente al mismo, lo que puede provocar, entre otros problemas, afectación dérmica, ocular o de las mucosas.

Recomendaciones de actuación para pacientes y cuidadores

- Antes de manipular cualquier forma farmacéutica, en primer lugar, consulte la ficha técnica o prospecto del medicamento para comprobar si se aceptan métodos de administración alternativos como partir, triturar, dispersar los comprimidos o abrir las cápsulas, para facilitar su deglución. Puedes consul-

tar el enlace del medicamento en cuestión en el Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA (<https://cima.aemps.es/>).

- En caso de que no se contemple un método de administración adecuado para el paciente, la Agencia recomienda buscar formas farmacéuticas alternativas que permitan su administración sin necesidad de manipulación. Es el caso de, por ejemplo, las formas farmacéuticas orales líquidas (soluciones, suspensiones o gotas orales) o algunas formas sólidas, como las bucodispersables, sublinguales, masticables o dispersables.
- Si tampoco existieran formas farmacéuticas adecuadas, consulte con el profesional sanitario (o servicio de farmacia del centro sanitario u hospitalario) para determinar si la manipulación del medicamento es posible y cómo se debe realizar. Como alternativa, para algunos principios activos se contempla la formulación magistral de soluciones orales, especialmente para su uso en pediatría.

FARMACOVIGILANCIA

La AEMPS informa del cambio de dosificación de Rybelsus (semaglutida) y los posibles errores de medicación

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 12 de febrero de 2026
Referencia: MUH, 04/2026*

- **El medicamento Rybelsus cambia de presentación y dosis debido a una nueva formulación con una biodisponibilidad mayor**
- **Las nuevas presentaciones tienen la misma eficacia, seguridad y forma de administración que la formulación inicial**
- **Las dos formulaciones coexistirán temporalmente en el mercado durante aproximadamente cuatro meses**
- **Las personas pacientes deben recibir una información adecuada para evitar confusiones o errores de medicación**
- **Para la dispensación de las nuevas presentaciones será necesaria una actualización de la prescripción por parte del profesional sanitario**

La empresa comercializadora del medicamento Rybelsus, Novo Nordisk Pharma, S.A., ha desarrollado una nueva formulación que permite reducir la dosis de principio activo consiguiendo la misma exposición al medicamento y el mismo efecto. Es decir, que logra que las antiguas presentaciones y las nuevas sean bioequivalentes y, por tanto, cada una de las presentaciones iniciales (comprimidos de 3 mg, 7 mg, 14 mg) se sustituyen por su

correspondiente nueva presentación (comprimidos de 1,5 mg, 4 mg, 9 mg), manteniéndose la misma vía de administración.

El medicamento Rybelsus contiene el principio activo semaglutida y está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han sido controlados adecuadamente, como complemento de la dieta y el ejercicio, en combinación con

otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Este cambio se produce porque los excipientes utilizados en esta nueva formulación permiten aumentar la biodisponibilidad del principio activo semaglutida, es decir, aumentar la absorción por el organismo del paciente. Este cambio en la formulación ha sido evaluado favorablemente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

Formulación anterior (comprimido ovalado)		Nueva formulación (comprimido redondo)
3 mg (dosis inicial)	=	1,5 mg (dosis inicial)
7 mg (dosis de mantenimiento)	=	4 mg (dosis de mantenimiento)
14 mg (dosis de mantenimiento)	=	9 mg (dosis de mantenimiento)

una vez que ha sido demostrado a través de un ensayo clínico pertinente.

Además, la forma del comprimido de la nueva formulación también se ha modificado con respecto a la presentación inicial y en todos los casos está grabado el número de la dosis en el comprimido. Sin embargo, el color en los envases que indican los distintos niveles de dosificación se ha mantenido similar.

La coexistencia de ambas formulaciones durante el período de transición, que durará aproximadamente cuatro meses, podría dar lugar a confusión y suponer un riesgo de errores de medicación a pacientes que utilicen regularmente este medicamento. Estos errores podrían causar una mayor exposición a semaglutida, lo que podría provocar efectos adversos gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, entre otros.

La información del producto (prospecto y ficha técnica) se ha actualizado para explicar la diferencia entre las dos formulaciones y permitir a los lectores identificar las dosis equivalentes.

Es importante tener en cuenta que las presentaciones son bioequivalentes pero la receta médica de las antiguas presentaciones no es válida para las nuevas. Por tanto, los profesionales sanitarios deberán ir actualizando las prescripciones a las nuevas dosis de manera progresiva.

Información para profesionales sanitarios

- Si el paciente ya está tomando Rybelsus, debe actualizar la prescripción a las nuevas presentaciones.
- Asegúrese de que el paciente comprende el cambio de medicación para evitar errores de medicación durante la prescripción y la dispensación.
- Los inicios de tratamiento con Rybelsus deben prescribirse con la nueva formulación.
- Consulte la tabla de equivalencias para saber cuál es la nueva dosificación que le corresponde a cada paciente.

Información para pacientes

- Si ya está tomando Rybelsus, continúe su tratamiento con normalidad hasta terminar toda la medicación que tenga en su domicilio.
- Cuando tenga que renovar su prescripción, su profesional sanitario le hará una receta médica con las nuevas dosificaciones. Debe saber que su aspecto y dosis se ha cambiado pero el medicamento sigue actuando igual que en la presentación anterior.
- Consulte la tabla de equivalencias si tiene dudas sobre cuál es la nueva dosificación que le corresponde.
- Siga las instrucciones de administración indicadas en el prospecto del medicamento. En caso de duda consulte con su profesional sanitario.
- Si se equivoca con la dosis, puede sufrir efectos adversos gastrointestinales. Si lo necesita, acuda a su profesional sanitario.

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.

Tisagenlecleucel: síndrome de liberación de citoquinas y síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras de aparición tardía

Tras la perfusión de tisagenlecleucel se ha observado de forma frecuente el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), reacción que puede ser mortal o potencialmente mortal. En la mayoría de los casos, el SLC aparece entre los días 1 y 10 (mediana de inicio de 3 días) después de la perfusión en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda de células B, entre 1 y 9 días (mediana de inicio de 3 días) después de la perfusión en pacientes adultos con linfoma B difuso de célula grande y entre 1 y 14 días (mediana de inicio de 4 días) después

la perfusión en pacientes adultos con linfoma folicular. En algunos casos la aparición del SLC se produjo después de ese período. Es necesario vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de SLC. Además, es importante que tanto los pacientes como los cuidadores sean informados sobre la posible aparición tardía de signos o síntomas y reciban instrucciones correspondientes.

Por otro lado, los efectos neurológicos (también conocido como síndrome de neurotoxicidad asociado a células

inmunoefectoras [ICANS, por sus siglas en inglés]), aparecen frecuentemente con tisagenlecleucel y pueden ser graves o potencialmente mortales. La mayoría de los eventos neurológicos sucedieron en las 8 semanas después de la perfusión y fueron transitorios, aunque en algunos casos aparecieron después de ese período. Es necesario controlar los efectos neurológicos en los pacientes. Además, es importante que los pacientes y cuidadores sean informados sobre la posible aparición tardía de efectos y reciban instrucciones en consecuencia.



"La duración del tratamiento con benzodiazepinas debe ser lo más corta posible".

Dexketoprofeno: síndrome de Kounis, erupción fija medicamentosa y contraindicación en el embarazo

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con dexketoprofeno (formulaciones sistémicas). Este síndrome se presenta con síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad, causando constricción de las arterias coronarias, pudiendo provocar infarto de miocardio. Adicionalmente, se añade erupción fija medicamentosa como reacción adversa a este medicamento.

No existen datos clínicos sobre el uso de dexketoprofeno tópico durante el embarazo. Aunque la exposición sistémica es menor en comparación con la administración oral, se desconoce si la exposición sistémica a dexketoprofeno tras la administración tópica puede ser perjudicial para el embrión o el feto. Durante el primer y segundo trimestre de embarazo, debe evitarse el uso de este medicamento a menos que sea necesario. En caso de ser utilizado, la dosis ha de ser lo más baja posible y la duración del tratamiento

tan breve como sea posible.

El uso sistémico de inhibidores de la prostaglandina sintasa, incluido el dexketoprofeno tópico, durante el tercer trimestre de embarazo puede provocar toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo, puede prolongarse el tiempo de sangrado tanto en la madre como en el niño, y retrasarse el parto. Por lo tanto, este fármaco está contraindicado durante el último trimestre de embarazo.

Azatioprina: SERP, interacción con alopurinol, colestasis del embarazo, pelagra y otros.

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) en pacientes tratados con azatioprina. Se deberá realizar un estudio de diagnóstico por imagen a aquellos pacientes que presenten síntomas indicativos de SERP tales como cefalea, alteración del estado mental, convulsiones, hipertensión y alteraciones visuales. En caso de diagnosticar SERP, se recomienda un control adecuado de la presión arterial y de las convulsiones, así como la interrupción inmediata del tratamiento con azatioprina. La mayoría de los casos notificados se resolvieron tras la interrupción del tratamiento y la instauración de la terapia adecuada.

Se han notificado casos con desenlace mortal en pacientes tratados de forma concomitante con azatioprina y alopurinol.

Ocasionalmente se han notificado casos de colestasis del embarazo asociados al tratamiento con azatioprina. Un diagnóstico precoz y la interrupción del tratamiento con azatioprina pueden minimizar el impacto en el feto. En caso de confirmarse la colestasis del embarazo, hay que realizar una evaluación del beneficio materno y del impacto en el feto.

Los fármacos análogos de las purinas, como azatioprina y mercaptopurina, pueden interferir con la vía de metabolismo de la niacina, ocasionando un déficit de ácido nicotínico conocido

como pelagra. Se han notificado casos de pelagra con el uso de azatioprina, especialmente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica. En pacientes que presenten erupción pigmentada localizada, gastroenteritis y déficits neurológicos extensos, incluido el deterioro cognitivo, hay que considerar el diagnóstico de pelagra. Se debe iniciar un tratamiento con suplementos de niacina/nicotinamida, y considerar la reducción de la dosis o la interrupción de la azatioprina. Se incluye pelagra como reacción adversa.

Se añade disfunción cardíaca entre los síntomas de manifestaciones idiosincráticas de hipersensibilidad, y se identifican el temblor y la sialoadenitis como reacciones adversas.

Si tiene conocimiento de alguna reacción adversa relacionada con el uso de un medicamento, notifíquelo a través del portal NotificaRAM. Su colaboración notificando es esencial para tener un mayor conocimiento de estos productos y velar por su seguridad.



"El Observatorio del Uso de Medicamentos es una iniciativa de la AEMPS que muestra los datos del uso de medicamentos en España con cargo al Sistema Nacional de Salud en el ámbito extrahospitalario".

Hidromorfona, tapentadol: trastorno por consumo de opioides e interacción con anticolinérgicos

La administración repetida de opioides puede provocar el desarrollo de tolerancia y dependencia física o psicológica, incluso cuando se emplean dosis terapéuticas, pudiendo provocar un trastorno por consumo de opioide (TCO).

El riesgo de desarrollar dependencia varía en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis administrada y la duración del tratamiento. Una dosis más elevada y una mayor duración del tratamiento con opioides pueden incrementar la probabilidad de desarrollar TCO.

Antes de iniciar el tratamiento con hidromorfona o tapentadol, se debe acordar con el paciente una estrategia que contemple la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan para la finalización de este. Esta planificación se debe alinear con las pausas de la terapia para control del dolor

incluyendo información al paciente sobre los riesgos asociados y los signos del TCO. Durante el tratamiento, el médico y el paciente deben mantener un contacto frecuente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar la interrupción o ajustar la dosis si es necesario. En caso de que el paciente ya no requiera tratamiento con hidromorfona o tapentadol, se aconseja una reducción gradual de la dosis para prevenir la aparición de síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente.

El tratamiento con hidromorfona o tapentadol no debe prolongarse más tiempo del necesario.

El abuso o el uso indebido intencional de hidromorfona puede conllevar consecuencias graves como sobredo-

sis o muerte. El riesgo de desarrollar TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias, incluido el alcohol, en fumadores o en personas con antecedentes de otros trastornos de salud mental, tales como depresión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad.

Por otro lado, la administración concomitante de tapentadol con medicamentos anticolinérgicos o con actividad anticolinérgica (p. ej., antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, medicamentos contra el Parkinson) puede provocar un aumento de los efectos adversos anticolinérgicos.

Los síntomas de sobredosis con tapentadol incluyen desde la depresión respiratoria hasta la parada respiratoria que puede ser mortal.

Ciclosporina: lactancia

La ciclosporina se excreta en la leche materna normalmente en cantidades bajas, aunque los niveles pueden variar. Con las concentraciones habituales de ciclosporina en sangre materna, se estima que un lactante alimentado totalmente con leche materna no recibiría normalmente más del 2% de la dosis ajustada al peso de la madre. En

la mayoría de los casos, la ciclosporina no fue detectable en la sangre de los lactantes. Sin embargo, a pesar de que la concentración en leche materna era baja, en algunos casos se han registrado concentraciones sanguíneas que oscilan desde niveles detectables hasta niveles terapéuticos.

El seguimiento de los lactantes expuestos a ciclosporina a través de la leche materna no ha evidenciado reacciones adversas. No obstante, no se recomienda el uso de ciclosporina durante la lactancia materna, incluso a dosis bajas, dado que se desconocen los riesgos de la exposición a largo plazo.

Dexketoprofeno/tramadol: abuso y dependencia

Antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno-tramadol, debe acordarse con el paciente la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan de interrupción del mismo. Durante el tratamiento, se recomienda mantener un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar la dosis si es necesario. Cuando un paciente ya no necesite el tratamiento, puede ser aconsejable reducir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. Si el control del dolor es inadecuado, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente.

La tolerancia, la dependencia física y psicológica, y el trastorno por consumo de opiáceos (TCO) pueden desarrollarse tras la administración repetida de opiáceos como tramadol. Aunque el uso repetido de medicamentos con tramadol puede provocar drogodependencia incluso a dosis terapéuticas, una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TCO. El abuso o mal uso intencionado de dexketoprofeno-tramadol puede provocar sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar una TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el abuso de alcohol), en consumidores

actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes y durante el tratamiento, el paciente también debe ser informado sobre los riesgos y signos de TCO. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Los profesionales sanitarios deberán realizar seguimiento de los pacientes para detectar signos de comportamiento de búsqueda de fármacos (por ejemplo, solicitudes de reposición demasado tempranas). Esto incluye la revisión de opiáceos y psicofármacos con-

mitantes (como las benzodiacepinas). En el caso de pacientes con signos y síntomas de TCO, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

El uso concomitante de dexketoprofeno-tramadol con otros medicamentos sedantes como gabapentinoides (gabapentina y pregabalina), benzodiazepinas o fármacos relacionados

puede dar lugar a sedación, depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma y/o muerte.

ERRORES DE MEDICACIÓN

Eliquis 5 mg 100 comprimidos recubierto con película (apixaban)

Características de los errores:

A través del Portal de Uso Seguro del Medicamento (PUSM), hemos tenido conocimiento de un error de medicación con consecuencias de daño grave para el paciente, con el medicamento Eliquis® (apixaban), debido a no haber realizado ajuste de dosis en un paciente concreto en función de su peso y edad.

El caso fue el siguiente:

Mujer de 81 años acude a urgencias por cefalea holocraneal, siendo diagnosticada de hematoma subdural con signos de sangrado activo. Se trasladada a la unidad de neurocirugía del Hospital. La paciente estaba en tratamiento ambulatorio por fibrilación auricular con Eliquis® 5mg 1-0-1. En función de su edad (81 años) y su peso (37 kg), le correspondería un ajuste de dosis a 2,5 mg.

Las indicaciones de Eliquis® tal y como figura en ficha técnica son:

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática ($\geq$ Clase 2 escala NYHA).
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.

La posología de Eliquis® tal y como figura en ficha técnica es:

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV). La dosis recomendada de

apixabán es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral.
Reducción de dosis: La dosis recomendada de apixabán es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l).

Recomendaciones:

- Precaución a la hora de prescribir apixaban ya que, además de tener en cuenta las indicaciones aprobadas, hay que comprobar si es preciso realizar un ajuste de dosis cuando el paciente cumpla al menos dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l). En estos casos la dosis recomendada es de 2,5 mg administrados dos veces al día.

Metformina 850 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Características de los errores:

A través del Portal de Uso Seguro del Medicamento (PUSM), hemos tenido conocimiento de menos de un mes, de dos errores de medicación, procedentes de una unidad funcional de gestión de riesgos de atención hospitalaria, con consecuencias de daño grave para el paciente, con el medicamento METFORMINA 850 MG, por problemas de ajuste de dosis en casos de reducción de la ingesta hídrica. Los casos fueron los siguientes:

- Uno de los casos se debe a una intoxicación tras una reducción de la ingesta hídrica en contexto de ola de calor, lo que provocó que el paciente acudiera a urgencias intoxicado por metformina, en fallo renal y con síntomas de acidosis láctica, requiriendo monitorización y adecuación del tratamiento por parte del médico de urgencias y de medicina intensiva.

- Otro caso también es un varón diabético en tratamiento con metformina que ingresa tras una semana de diarrea en contexto de infección por coronavirus, con shock hipovolémico con acidosis láctica y fallo renal, intoxicado con metformina, que acabó ingresando en UVI para resucitación y estabilización hemodinámica.

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

Las advertencias y precauciones especiales de empleo de la ficha técnica indican que:

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de

metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica

Recomendaciones:

- Alertar a los pacientes en tratamiento con metformina que deben mantener una ingesta hídrica ade-

cuada y en caso de aumento de las pérdidas de agua (diarreas, sudoración) o deficiente hidratación, que acudan a su médico

para ajuste o suspensión del tratamiento, para evitar situaciones que pueden llegar a ser graves.

Brivudina y 5 fluorouracilo: interacción potencialmente mortal

Notificador: Unidad Funcional para la Gestión de Riesgos de Atención Primaria (septiembre 2022)

Descripción de error: Se detecta prescripción conjunta de brivudina junto con un producto tópico que contenga 5 fluorouracilo en el proceso de revisión de la medicación en un paciente con brivudina y con 38 fármacos prescritos.

Lamentablemente es un caso que se ha notificado en el Portal de Uso Seguro del Medicamento en otras ocasiones con resultado fatal para el paciente en dos de ellas, a pesar de las actuaciones realizadas como los Boletines publicados para advertir sobre esta interacción potencialmente mortal y del mensaje recordatorio incluido en el MUP (módulo único de prescripción) cuando se prescribe brivudina.

Además la **ficha técnica de brivudina advierte:**

Brivudina no debe administrarse en pacientes que recientemente han recibido, están recibiendo o está

previsto que reciban (en 4 semanas) quimioterapia antineoplásica con medicamentos que contienen 5- fluorouracilo (5-FU), incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (por ejemplo, capecitabina, tegafur) y combinación de fármacos que contengan estos principios activos u otras fluoropirimidinas. Brivudina no debe administrarse en pacientes que recientemente han recibido o están recibiendo tratamiento antifúngico con flucitosina (un profármaco de 5-fluorouracilo). La interacción entre brivudina y fluoropirimidinas (p. ej., capecitabina, 5-FU, tegafur, flucitosina, etc.) es potencialmente mortal.

Y la AEMPS ha emitido **notas de seguridad para advertir del peligro:**

Se recuerda que no debe administrarse Nervinex (brivudina) a pacientes que estén recibiendo quimioterapia antineoplásica o con preparaciones tópicas de 5-fluorouracilo, ya que brivudina provoca un aumento de la toxicidad de las

5-fluoropirimidinas que puede conducir a la muerte del paciente. Es indispensable que antes de prescribir Nervinex (brivudina), el médico se asegure de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica ni ninguna preparación tópica que contenga 5-fluorouracilo.

Recomendaciones:

- Cuando se prescriba o dispense brivudina (Nervinex®) es indispensable que el profesional sanitario se asegure de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica con medicamentos que contienen 5- fluorouracilo (5-FU), incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (por ejemplo, capecitabina, tegafur) y combinación de fármacos que contengan estos principios activos u otras fluoropirimidinas, para evitar esta asociación potencialmente mortal.



"Se deben notificar las sospechas de reacciones adversas, sin esperar a confirmar su relación con el medicamento porque muchas veces establecer la relación de causalidad no es sencillo".

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

INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Manual de Uso de NotificaRAM, una herramienta clave para que cualquier persona pueda contribuir a mejorar la seguridad de los medicamentos

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado el Manual de Uso de NotificaRAM (<https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/Manual-NotificaRAM-2025.pdf>), una herramienta clave del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) cuyo objetivo es fomentar la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos para garantizar una vigilancia continua de su seguridad. Además de contener aspectos generales de NotificaRAM, el manual explica cómo debe utilizarse este formulario con imágenes de cada paso que ayudan a mejorar la experiencia del usuario y que tienen como objetivo que la notificación sea lo más completa y detallada posible. En el caso de los profesionales sanitarios se detalla cómo pueden registrarse en

el sistema facilitando así el envío de nuevas notificaciones donde aparecerán cumplimentados automáticamente los datos del notificador cada vez que acceda con su correo electrónico y contraseña.

La AEMPS puso a disposición de los profesionales sanitarios y la ciudadanía este formulario electrónico en 2013, como una vía alternativa más accesible y eficiente que la tarjeta amarilla en formato papel, utilizada desde finales de los años 80. Su implementación supuso un paso decisivo para facilitar y promover la notificación.

Desde su puesta en marcha en 2013, casi el 35% de los casos notificados directamente al SEFV-H se han realizado a través de este formulario electrónico. Estos casos permiten al SEFV-H iniciar el estudio de nuevas señales de

farmacovigilancia, contribuyendo en la identificación de nuevas reacciones adversas.

Actualmente, NotificaRAM está disponible en las lenguas cooficiales y dispone de textos de ayuda. Esta herramienta está en constante mejora, adaptándose a las nuevas necesidades que puedan surgir, como, por ejemplo, la adaptación para la notificación de acontecimientos adversos ocurridos tras la vacunación frente a la COVID-19.

La contribución y el esfuerzo de los profesionales de la salud y la ciudadanía notificando las sospechas de reacciones adversas es crucial. Su colaboración es imprescindible para mejorar el conocimiento sobre los medicamentos.

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: 421114, 421118, 421122, 421111, 421110
- Busca de Farmacología Clínica: 421290
- 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



Hospital Universitario de La Princesa

UAM

Universidad Autónoma de Madrid



TEÓFILO HERNANDO
I+D del Medicamento / Drug Discovery