



Verificación del cumplimiento del protocolo de identificación de alergias mediante pulsera en un hospital de tercer nivel

Con la colaboración de la Fundación de Investigación Biomédica de la Princesa (FIB) y la Fundación Teófilo Hernando (FTH), Universidad Autónoma de Madrid.



**Hospital Universitario
de La Princesa**

UAM

Universidad Autónoma
de Madrid



EDITORIAL

- Los polémicos monoclonales anti-A β en el alzhéimer

ARTÍCULO

- Verificación del cumplimiento del protocolo de identificación de alergias mediante pulsera en un hospital de tercer nivel

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

- Utilidad del genotipado de *DPYD* y *UGT1A1* en pacientes con cáncer gastrointestinal

USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

- La AEMPS adecúa los formatos de antibióticos para alinearlos con las pautas clínicas habituales y evitar su uso inapropiado

FARMACOVIGILANCIA

- Cambio en la denominación de Valium solución inyectable para evitar errores de medicación
- Nuevas medidas para prevenir el daño hepático con avacopan (Tavneos)
- Tamoxifeno – disminución de la densidad ósea en mujeres premenopáusicas y prolongación del intervalo QT
- Actualización de riesgos con petidina

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Enoxaparina y Eliquis

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

- ¿Debemos suspender el tratamiento con beta-bloqueantes? implicaciones del ensayo ABYSS

PRODUCTOS SANITARIOS

- La AEMPS actualiza la información sobre el sistema de vigilancia de productos sanitarios y las funciones del responsable de vigilancia de los centros sanitarios



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

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

Myreia González Carballo

Daniel Pastrana Ortega

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 Saavedra Lizardi

ENFERMERA DE ENSAYOS

Elena Caricol Morgado

Paula Sánchez Miranda

INVESTIGADORES PREDOCTORALES:

Gonzalo Villapalos García

Paula Soria Chacartegui

Eva Gonzalez Iglesias

Andrea Rodríguez Lopez

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Fabio Mejías Fernández

Lucía Cañamero García

Feruza Muratova

Rosa I. Rodríguez Viera

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

Ángel Lanco Sánchez

Carmen Rabadán Ungo

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

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

Los polémicos monoclonales anti-A β en el alzhéimer

Ya en 1906 Alois Alzheimer encontró en el cerebro de su paciente Auguste Deter el cuadro anatomopatológico que, desde entonces, define el alzhéimer a saber, las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Las placas seniles están formadas por agregados del péptido amiloide beta (A β) y la hipótesis amiloidea ha dominado la patogenia de la enfermedad desde que hace 120 años Alois Alzheimer hiciera su primera descripción. De hecho, el diagnóstico de una demencia tipo alzhéimer pasa hoy por la detección de placas seniles con PET (tomografía de emisión de positrones, por sus siglas en inglés). Es natural, pues, que muchas estrategias en la búsqueda de remedios para la enfermedad se hayan fundamentado bien en la inhibición farmacológica de las enzimas responsables de la síntesis de A β o bien en el aclaramiento de esas placas en el cerebro del paciente con EA. Es lógico que el “dogma” patogénico amiloide haya despertado muchas expectativas científicas en la búsqueda de estrategias farmacoterápicas basadas en la disminución de la carga cerebral de A β , con la idea de que ello conllevaría una mejoría cognitiva y funcional. Desgraciadamente, los numerosos ensayos clínicos llevados a cabo con pequeñas moléculas para disminuir los depósitos de A β frenando sus síntesis, han dado resultados negativos. Las grandes moléculas basadas en los anticuerpos monoclonales anti-A β han despertado mayores expectativas, no exentas de polémica. En la última década se han estudiado varios de estos monoclonales en ensayos clínicos en pacientes con deterioro cognitivo leve o alzhéimer incipiente, con eficacia para disminuir la carga de A β pero con un dudoso efecto sobre la cognición; como se ilustra en un reciente meta-análisis que acaba de aparecer.

La Colaboración Cochrane (Londres, Reino Unido) acaba de publicar una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide beta (anti-A β) en pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia incipiente, asociados a la enfermedad de Alzheimer (F. Nonino et al., Cochrane Database Syst Rev 2006, online, abril 16). Concluye con el siguiente aserto:

<<Esta medicación (los anticuerpos monoclonales anti-A β) no produce efectos positivos clínicamente relevantes; además, la medicación aumenta ligeramente el riesgo de edema inflamatorio y sangrado cerebral.>>

Detrás de esta contundente aseveración hay un meta-análisis que incluyó 17 ensayos clínicos aleatorizados con 20.342 pacientes de alzhéimer, edades entre 70 y 74 años, afectados de deterioro cognitivo leve o demencia leve. Los estudios se realizaron con 7 anticuerpos anti-A β diferentes: aducanumab, bapineuzumab, crenezumab, donanemab, gantenerumab, lecanemab y solazenunab. En el análisis global se incluyeron 5 estudios con monoclonales no aprobados y dos estudios con los dos monoclonales aprobados por la agencia reguladora del Reino Unido a saber: donanemab y lecanemab.

Cada vez que aparecían publicados los resultados de un nuevo ensayo clínico con anticuerpos anti-A β se generaba una polémica entre neurólogos (y otros especialistas que tratan a los pacientes de alzhéimer): unos, optimistas, ven la botella medio llena; otros, más escépticos, la ven medio vacía. Y eso ha ocurrido también con el meta-análisis se la Colaboración Cochrane, que vio la luz en abril pasado (J. Wise, Br. Med J, abril 2026). Por ejemplo, el psiquiatra Robert Howard, de la Universidad “University College London” ha asegurado que los efectos y beneficios de los medicamentos anti-A β se han estado interpretando desde una óptica superoptimista, no apoyada por datos científicos robustos. Ello ha creado falsas expectativas en los pacientes afectados de demencia. Por ello (añade) la revisión Cochrane debe verse como un correctivo potencial a muchas informaciones que no reflejan la realidad y expectativas de esta medicación. Por otra parte Francesco Nonino, neurólogo y epidemiólogo del Instituto IRCCS de Ciencias Neurológicas de Bolonia y autor principal del meta-análisis de la Cochrane, asegura que los monoclonales si bien reducen la carga A β cerebral, solo producen un efecto trivial sobre la función cognitiva y la severidad de la demencia; con un pequeño efecto sobre la actividad funcional en el mejor de los casos, añade.

Pero también se han levantado voces críticas sobre el meta-análisis Cochrane. Por ejemplo, la de Dag Aarsland, director del Centro sobre Envejecimiento Cerebral Saludable de la Universidad "Kings College London", que sugiere hacer una evaluación cautelosa del estudio Cochrane. Asegura que los 17 ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis son heterogéneos tanto en su diseño como en la elección de los parámetros monitorizados. También critica la inclusión de los 7 monoclonales como un grupo farmacológico de la misma clase. Y ello porque aunque todos los anticuerpos tienen como objetivo la reducción de la carga cerebral de A β , lo hacen a través de distintos epítomos y mecanismo de acción. Estas diferencias, concluye Aarsland, pueden ser clínicamente relevantes en términos de eficacia y seguridad. En estos aspectos insiste Paresch Malhotra, jefe de la división de neurología del "Imperial College London": heterogeneidad de los 7 monoclonales y del diseño de los distintos ensayos clínicos.

Uno de los autores del meta-análisis, Edo Richard, profesor de neurología de la "Radboud University Medical Centre" de los Países Bajos, contraargumenta que la inclusión de los 7 monoclonales en el meta-análisis es correcta ya que todos ellos tienen el mismo objetivo, la reducción de la carga cerebral de A β . Y afirma que el estudio se abordó con la rigurosa metodología de la Cochrane y que sus conclusiones se apoyaron en

evidencias objetivas. Además, los autores del meta-análisis también evaluaron cada uno de los 17 estudios de manera individual; y concluyeron que los resultados estaban en la dirección de los del conjunto de estudios del meta-análisis. Concluye Richard que ahora era el turno de los reguladores, que deben decidir la forma en que quieren utilizar esta información.

Cabe reseñar también que en 2021 se publicó otro meta-análisis en la revista "British Medical Journal" cuyos resultados van en la misma dirección: la reducción de los niveles cerebrales de A β no mejoró la cognición de manera sustancial. Otro argumento adicional que pone en duda la hipótesis amiloide en el Alzheimer es la decisión, hace años, que tomó la potente y prestigiosa fundación estadounidense "Alzheimer's Drug Discovery Foundation", en el sentido de financiar los estudios con fármacos dirigidos a distintas dianas, excluyendo el A β .

Un relevante aspecto adicional que entra en la polémica es el alto coste de las medicaciones basadas en los anticuerpos monoclonales. Por ejemplo, el tratamiento de un paciente de Alzheimer con uno de los dos anticuerpos monoclonales aprobados, el donanemab, cuesta 27.000 euros/año, a los que hay que añadir los costes de vigilancia diagnóstica de efectos adversos con pruebas PET de imagen cerebral. Surge la pregunta sobre la duración del

tratamiento: ¿uno o más años, de por vida? Un paciente con Alzheimer puede vivir hasta dos décadas, desde el diagnóstico de su enfermedad. Con un tratamiento claramente efectivo y seguro, el tema "costes pasaría a segundo plano"; con las dudas planteadas, los altos costes cobran protagonismo y peso en las decisiones de los sistemas nacionales de salud. De momento, el organismo que evalúa el coste-eficacia de una intervención médica en el Reino Unido, NICE ("National Institute for Health and Care Excellence") concluyó que los monoclonales aprobados por la agencia reguladora del Reino Unido (donanemab y lecanemab) no eran coste-efectivos. Pero los laboratorios promotores han recurrido esta conclusión del NICE, que está estudiando los nuevos argumentos y datos presentados. En cualquier caso, sea cual sea la nueva decisión que adopte, lo que parece claro es que una medicación que despierta dudas y polémica entre los más expertos neurólogos de Europa y los Estados Unidos, no decanta la balanza en favor de la prescripción de esa medicación por el especialista. Y ello incluso si el NICE cambiara de parecer tras la nueva evaluación de esta polémica medicación anti-A β .

Antonio G. GARCÍA
Médico y farmacólogo clínico

ARTÍCULO

Verificación del cumplimiento del protocolo de identificación de alergias mediante pulsera en un hospital de tercer nivel

Luis BOTICA MOROS, Esther RAMIREZ HERRAIZ, Amparo IBAÑEZ ZURRIAGA, Alba COLLADO MOHEDANO, Patricia DUQUE TEBAR, Sara GARCIA LOBATO, Alberto CALVO GARCÍA, Silvia RUIZ GARCÍA, Ainhoa ARANGUREN OYARZABAL
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de La Princesa

A pesar de ser una prioridad estratégica para la seguridad del paciente, el ISMP-España sigue registrando errores de medicación relacionados con alergias conocidas, lo que evidencia que las medidas preventivas actuales aún son insuficientes. Nuestro hospital desarrolló en 2021 un protocolo de identificación inequívoca que establece el uso de una pulsera específica

para alérgicos. Esta medida garantiza una especial atención durante la valoración clínica y facilita la detección visual de alergias.

El protocolo de identificación inequívoca del paciente y de identificación de pacientes con alergias desarrollado por el Comité de Seguridad del Hospital Universitario de La Princesa establece que todo paciente con sospecha

o confirmación de alergias a fármacos o alimentos debe ser identificado mediante una pulsera específica de color morado. El objetivo fundamental de esta medida es alertar a los profesionales sanitarios para que presten una atención especial durante la valoración clínica, previniendo así errores en la administración de fármacos. Antes de realizar cualquier prueba diagnóstica,

administrar medicamentos o componentes sanguíneos, los profesionales deben verificar siempre la identificación del paciente utilizando la pulsera identificativa, durante toda su estancia y hasta el alta.

Desde el Servicio de Farmacia, se propuso verificar el cumplimiento del protocolo de identificación de alergias mediante el uso de la pulsera morada en el entorno hospitalario.

Para alcanzar este objetivo, se diseñó un estudio transversal y unicéntrico, con una duración de tres meses. La metodología se inició con la identificación y revisión de los pacientes adultos hospitalizados que ingresaban en unidades con sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitaria. Se excluyeron pacientes ingresados en la planta de psiquiatría por sus condiciones de seguridad, pacientes ingresados en unidades de críticos, aquellos en régimen de aislamiento de gotas y contacto por recomendación de Medicina Preventiva, y quienes presentaran contraindicaciones físicas para portar el brazalete, como dermatitis o irritaciones cutáneas severas.

En los pacientes que tenían registrada una o varias alergias, se comprobaba de forma física si portaban la pulsera identificativa de color morado. En los casos en los que el paciente no disponía del distintivo, se notificaba en el control de enfermería para su colocación.

La población diana inicial estuvo compuesta por N = 3428 individuos. Tras las exclusiones por no cumplir los criterios de inclusión (n = 592) y las pérdidas durante el seguimiento (n = 377), la muestra final analizada quedó constituida por N = 2459 participantes (Figura 1), con una mediana de edad de 74 años (RIC= (60,0-84,0)). El 50,8% eran mujeres y el 49,2% hombres.

En cuanto a la distribución de su estado clínico, el 73% de los sujetos no presenta alergias conocidas. Por el contrario, un 15,3% de los pacientes tenía alergias registradas, un 1,5% alergias e intolerancias y un 4% intolerancias aisladas. Un 6,1% de los pacientes no tenía cumplimentado el campo de alergias.

Los grupos farmacológicos con mayor prevalencia de alergias fueron antiinfecciosos (44,5%), especialmente betalactámicos, y los analgésicos (25,4%), como AINES y opioides (Figura 2). Las alergias alimentarias representaron un (6,1 %). Por su parte, el grupo de sangre y órganos hema-



Figura 1: Diagrama de flujo de pacientes.

topoyéticos (clasificación B de la ATC) supuso un 4,2%, englobando fármacos como antitrombóticos y antihemorrágicos, seguido de los contrastes radiológicos (6,1%) y fármacos cardiovasculares (4,0%).

En cuanto al grado de cumplimiento del protocolo, el estudio revela que el 66,2% de los pacientes con alergias registradas portaba la pulsera morada, lo que implica que uno de cada tres pacientes (33,8%) no estaba correctamente identificado (Figura 3).

El análisis por servicios evidenció una diferencia estadísticamente sig-

nificativa entre servicios quirúrgicos y médicos ($p=0,033$), con valores de cumplimiento del 74,1% y del 61,1% respectivamente (Figura 4).

Este estudio ha permitido resaltar que, a pesar de que el protocolo de identificación se encuentra consolidado desde 2021, aproximadamente un tercio de los pacientes alérgicos no porta la pulsera morada. Los resultados reflejan una variabilidad en el grado de cumplimiento, lo que permite identificar sectores prioritarios para la optimización de los procesos asistenciales.

Asimismo, resulta fundamental reducir el volumen de registros etiquetados "sin información", ya que el completado proactivo de la historia clínica electrónica es esencial para eliminar incertidumbres y garantizar que la prescripción se base en un estado de alergias verificado.

Por último, estos hallazgos subrayan la importancia de reforzar el cumplimiento del protocolo de identificación para fortalecer una cultura de seguridad institucional que, a través de la identificación visual rigurosa y la integridad del registro clínico, permita evitar eficazmente los riesgos asociados a la medicación. En consecuencia, estos datos se han presentado formalmente ante el Comité de Seguridad del hospital y ante la Dirección de Enfermería con el fin de analizar las causas de la variabilidad observada y valorar la implementación de posibles mejoras que garanticen la seguridad del paciente.

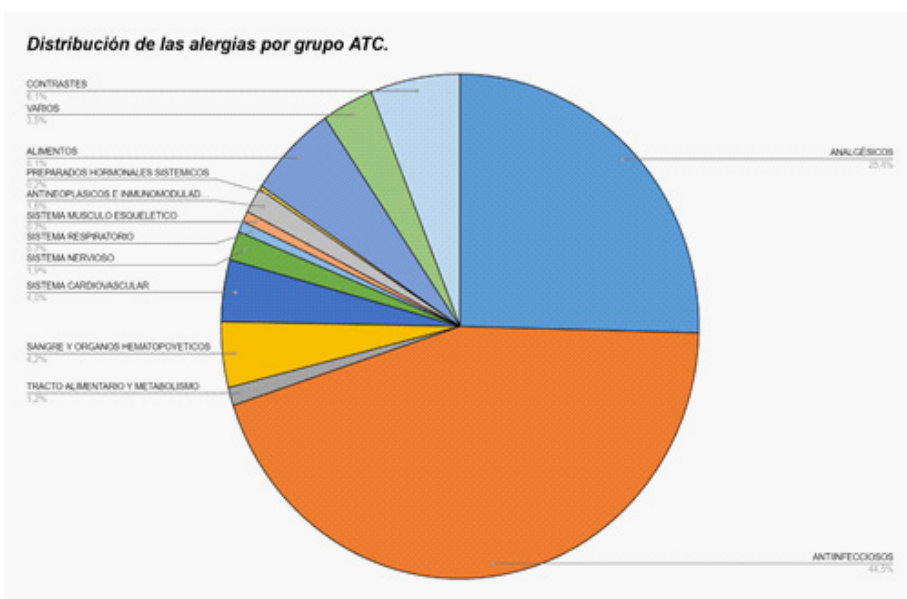


Figura 2. Fármacos implicados en las alergias de acuerdo al grupo anato-mo-terapéutico

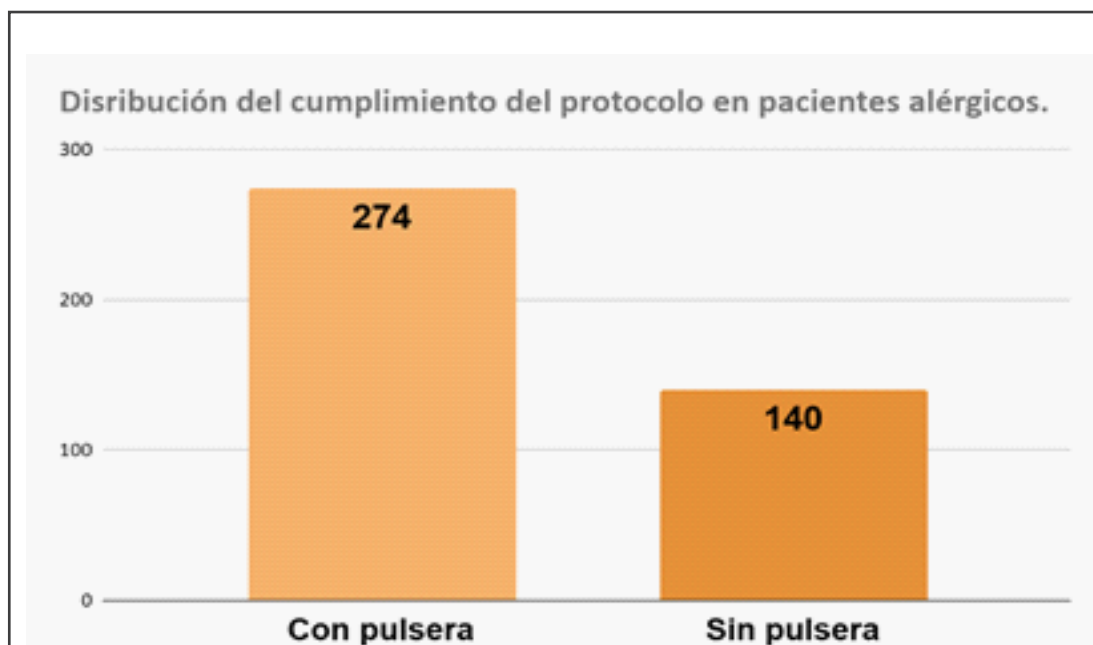


Figura 3. Pacientes que llevan la pulsera de los que presentan alergia en la historia clínica

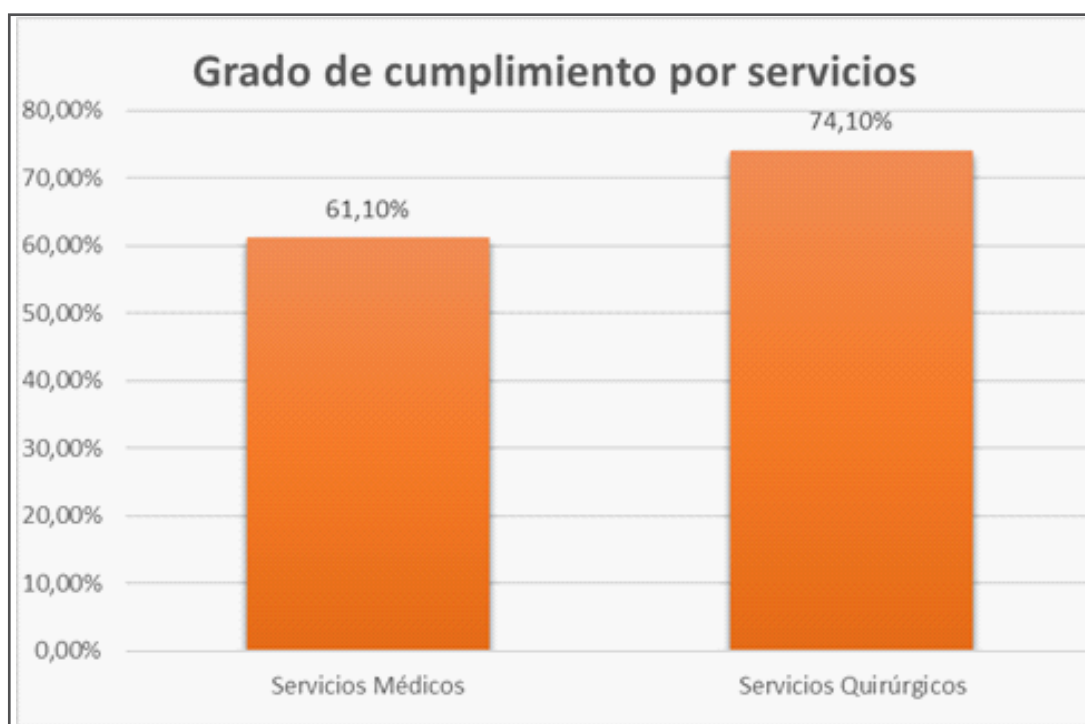


Figura 4. Grado de cumplimiento con el protocolo de alergias por servicios.

REFERENCIAS

• Protocolo de identificación inequívoca del paciente e identificación de alergias. Julio 2021. Disponible en: http://portalprincesa/Documentos/Protocolos%20y%20Procedimientos/2021%20IDENTIFICACI%C3%93N%20INEQUIVOCA%20DE%20PACIENTES%20E%20IDENTIFICACI%C3%93N%20DE%20ALERGIAS_.pdf

• Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). Errores en pacientes con alergias a medicamentos. Boletín de recomendaciones para la prevención de errores de medicación. N° 48. Madrid: ISMP-España; diciembre 2019.

• Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). Errores de medicación de mayor riesgo para los pacientes notificados en 2021. Boletín de recomendaciones para la prevención de errores de medicación. N° 51. Madrid: ISMP-España; junio 2022.

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

Utilidad del genotipado de DPYD y UGT1A1 en pacientes con cáncer gastrointestinal

Elena HERNÁNDEZ GARMA

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

Roncato R, Bignucolo A, Peruzzi E, et al. Clinical benefits and utility of pretherapeutic dpyd and ugt1a1 testing in gastrointestinal cancer: a secondary analysis of the PREPARE randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2024;7(12): e2449441. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.49441

INTRODUCCIÓN

El tipo de precauciones adicionales Las fluoropirimidinas son un grupo de fármacos antineoplásicos, que se emplean en el tratamiento de tumores sólidos, incluyendo tumores del tracto gastrointestinal. Con frecuencia se emplean en combinación con irinotecán, otro fármaco antineoplásico, lo que ha demostrado mejorar la respuesta, sobre todo en estadios avanzados de enfermedad.

Si bien estos esquemas son generalmente bien tolerados, se estima que entre un 20% y un 30% de los pacientes desarrollan reacciones adversas graves. Se ha descrito asociación entre el riesgo de toxicidad y variantes genéticas específicas, como aquellas en el gen *DPYD* que provocan déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) y se asocian con reacciones adversas graves en el tratamiento con fluoropirimidinas, así como en *UGT1A1*, relacionadas con reacciones adversas al irinotecán.

Aunque la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomienda desde 2020 el cribado de deficiencia de DPD antes del inicio del tratamiento para ajustar la dosis, su aplicación clínica sigue siendo objeto de debate. De forma similar, existen recomendaciones para el genotipado de *UGT1A1* previo al uso de irinotecán, aunque en este caso las evidencias son menos claras. La principal barrera para su implementación global es la preocupación de que una reducción preventiva de la dosis pueda disminuir la exposición al fármaco y comprometer la eficacia del tratamiento oncológico.

Hasta la fecha, no existen estudios que hayan examinado la utilidad clínica de un análisis combinado del panel *DPYD/UGT1A1*. El objetivo de este análisis secundario del ensayo PREPARE es evaluar los beneficios clíni-

cos (seguridad) y la utilidad de la individualización de dosis guiadas por este panel farmacogenético en pacientes con cáncer gastrointestinal.

El ensayo clínico PREPARE (cuyos principales resultados se han publicado en Lancet. 2023; 401: 347-356) se trata de un estudio internacional, prospectivo, multicéntrico, abierto y aleatorizado que evalúa el impacto de la realización de test farmacogenéticos preventivos (mediante un panel de variantes farmacogenéticas) en la incidencia de efectos adversos. Otros objetivos adicionales incluyen el gasto sanitario, las indicaciones necesarias para la implementación y la adopción de la farmacogenética por parte de los profesionales sanitarios. Los pacientes fueron incluidos cuando recibían una primera prescripción de uno o más de los 39 fármacos para los que existe una guía de práctica clínica en Farmacogenética del grupo "Dutch Pharmacogenetics Working Group" (DPWG). Fue realizado en siete países europeos, entre los que se incluye España, en los cuales, en dos bloques temporales, los centros comenzaron aleatoriamente con la estrategia de prescripción guiada por farmacogenética (según guías DPWG) o con la práctica clínica habitual, intercambiando la estrategia al finalizar el primer bloque. En el grupo de intervención, los resultados genéticos se integraron en la historia clínica electrónica para ajustar fármaco y dosis. La hipótesis principal fue que la medicina personalizada reduciría en un 30% la incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAM) clínicamente relevantes. (ClinicalTrials.gov)

MATERIALES Y MÉTODOS

Población del estudio

Los criterios de inclusión en el estudio fueron haber sido incluido en el ensayo clínico aleatorizado PREPARE entre el 07/03/2017 hasta el 30/06/2020 en uno

de los tres centros médicos italianos, el uso de fluoropirimidinas (capecitabina o 5-FU) o irinotecán, la disponibilidad del genotipado de *DPYD* y *UGT1A1* y un diagnóstico histológico confirmado de cáncer gastrointestinal.

Genotipado e intervención

A todos los pacientes se les extrajo una muestra de sangre o saliva para obtener una muestra de DNA. Los polimorfismos que fueron considerados en este análisis secundario fueron *DPYD**2A (rs3918290), *DPYD**13 (rs55886062), *DPYD* c.2846A>T (rs67376798, D949V), *DPYD* c.1236G>A (rs56038477, HapB3), *UGT1A1**28/*37 (rs8175347), *UGT1A1**6 (rs4148323), y *UGT1A1**27 (rs35350960). Se consideraban como genotipos mutados los pacientes con al menos una variante de *DPYD* y tratamiento con fluoropirimidinas y los pacientes con al menos dos variantes en *UGT1A1* y tratamiento con irinotecán.

Recogida de datos clínicos y demográficos

La recogida de datos clínicos y demográficos se realizó como estaba planeado al inicio del estudio, en las semanas 4-12 tras la inclusión en el estudio y al finalizar el tratamiento. En los pacientes con genotipos mutados, se recogieron datos adicionales en relación con el tratamiento para calcular la intensidad del mismo.

Variables

En relación con el ensayo clínico PREPARE, un efecto adverso grave fue clasificado como clínicamente relevante cuando se tratara de un efecto adverso hematológico $\geq$ grado 4 o un efecto adverso no hematológico $\geq$ grado 3 según la "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) o un efecto adverso que requiriese ingreso hospitalario para su manejo. El resultado principal era desarrollar al

menos un efecto adverso clínicamente relevante, siguiendo estos criterios. También se midieron otros resultados, incluyendo la tasa de ingresos para el manejo de cualquier efecto adverso y los costes relacionados, la calidad de vida y la intensidad del tratamiento. En los pacientes con genotipos mutados se comparó la dosis total de tratamiento recibida con la dosis total que se podría esperar basándose en los esquemas de quimioterapia generales.

Análisis estadístico

El análisis de los datos fue realizado entre el 27/05/2024 hasta el 10/10/2024. Se utilizó un análisis de regresión logística para estimar las razones de probabilidad brutas y ajustadas con el IC del 95% correspondiente. Para medir la variable principal de desarrollar un efecto adverso relevante se utilizó un procedimiento de análisis jerárquico (*gatekeeping*).

RESULTADOS

En el ensayo clínico PREPARE, 1232 participantes fueron reclutados en los centros médicos italianos. De estos, 563 fueron incluidos en este análisis secundario: 311 en el grupo control y 252 en el grupo de intervención (ver Figura 1). De estos, había 246 mujeres (43.7%) y 317 hombres (56.3%). Casi todos los pacientes eran de etnia europea (553, 98.2%). Se reportaron 412

eventos adversos de carácter hematológico y 1723 no hematológicos.

Respecto a las características farmacogenéticas, en el grupo control se encontraron 23 de 311 pacientes (7.4%) con genotipo mutado y en el grupo de intervención fueron 17 de 252 (6.7%), sin especificar cuántos pacientes presentaban mutaciones para *DPYD* y/o *UGT1A1*. A los 17 pacientes del grupo de intervención con genotipo mutado, se les redujo la dosis del tratamiento de acuerdo con las guías DPWG.

Al analizar los efectos tóxicos desarrollados durante el tratamiento con el fármaco índice, 91 pacientes (16,2%) presentaron efectos tóxicos clínicamente relevantes relacionados causalmente con el tratamiento con fluoropirimidinas o irinotecán, de los cuales 83 (91,2%) experimentaron al menos una toxicidad hematológica de grado ≥ 4 o no hematológica de grado ≥ 3 , mientras que 8 pacientes (8,8%) se incluyeron por requerir hospitalización para el manejo de la toxicidad. En el grupo de intervención, 1 de 17 pacientes (5,9%) con un genotipo mutado desarrolló efectos tóxicos clínicamente relevantes, en comparación con 8 de 23 (34,8%) en el brazo control (ver Tabla 1).

Durante el seguimiento, 76 pacientes de 563 fueron ingresados (13.5%)

para manejar cualquier efecto adverso. En el grupo control, fueron ingresados 41 de 311 pacientes (8 de 23 (34.8%) con genotipo mutado). En el grupo de intervención, fueron ingresados 35 de 252 pacientes (2 de 17 (11.8%) con genotipo mutado). El coste máximo de manejo de efectos adversos se observó en el grupo control en pacientes con genotipo mutado (\$4159; 95% CI, \$1510-\$6810) comparado con el grupo de intervención con genotipo mutado (\$26; 95% CI, \$0-\$312) (ver Tabla 2).

Se realizó un subanálisis centrándose únicamente en los pacientes con genotipos mutados para *DPYD*. En el grupo de intervención, ninguno de los 13 pacientes desarrolló un efecto adverso clínicamente relevante frente a 5 de 14 pacientes (35.7%) en el grupo control. Tanto los ingresos como los costes fueron menores en el grupo de intervención frente al grupo control. No se realizó el mismo subanálisis en los pacientes con genotipos mutados para *UGT1A1*.

Se realizó un análisis de intensidad de dosis y resultados de eficacia en 16 de 23 pacientes (69.6%) en el grupo control y en 16 de 17 pacientes (94.1%) en el grupo de intervención con genotipo mutado y la información completa sobre el tratamiento (ver Figura 2). Este demostró que los portadores de variantes *DPYD* en el grupo de inter-

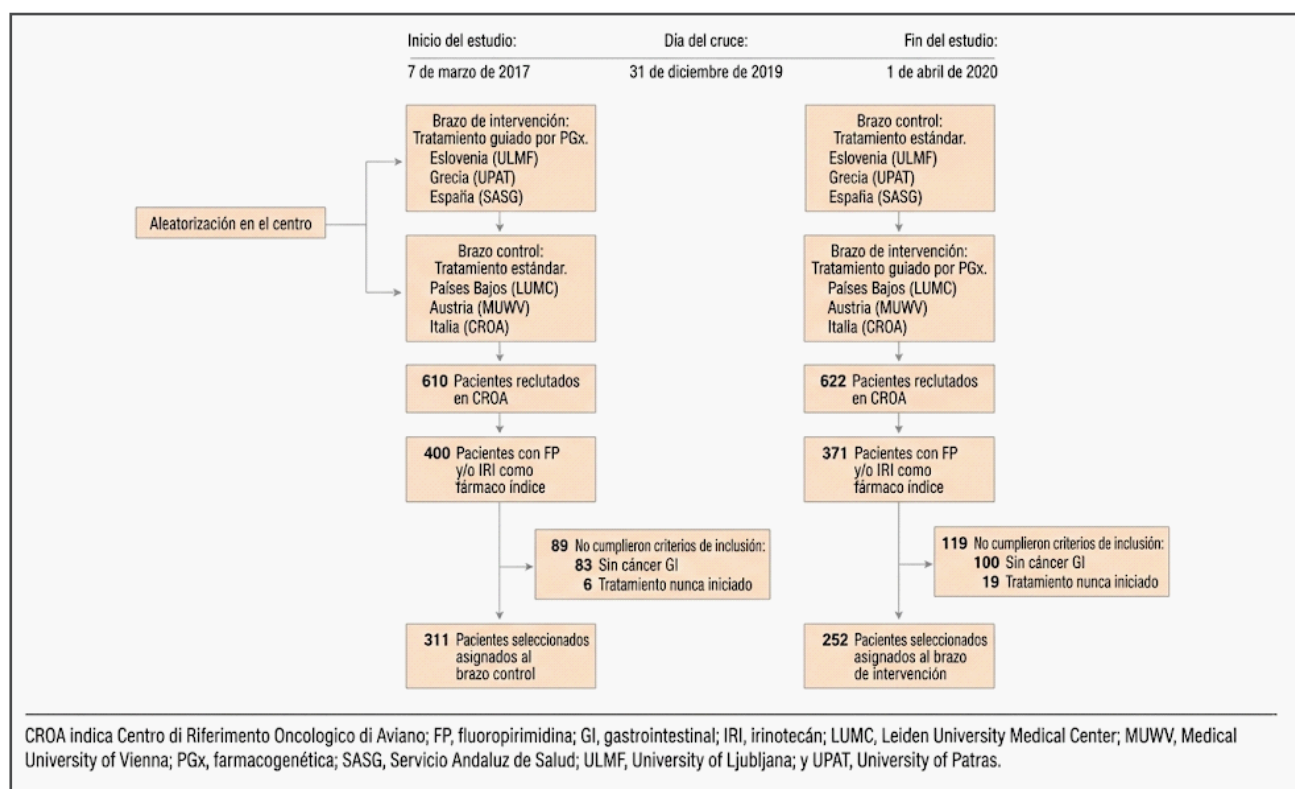


Figura 1: Flujo de pacientes y diseño del estudio (Modificada de Roncato et al. JAMA Netw Open. 2024;7(12): e2449441)

Tabla 1: Diferencia en la incidencia de efectos adversos clínicamente relevante entre ambos grupos (Modificada de Roncato et al. JAMA Netw Open. 2024;7(12): e2449441).

Variable	N.º de Pacientes	Pacientes con efectos tóxicos clínicamente relevantes, N.º (%)	OR (IC 95%) ^b	Valor P ^b
Cualquier portador de genotipo mutado				
Brazo control	23	8 (34.8)	1 [Referencia]	.04
Brazo de intervención	17	1 (5.9)	0.1 (0.0-0.8)	
Todos los pacientes				
Brazo control	311	54 (17.4)	1 [Referencia]	.41
Brazo de intervención	252	37 (14.7)	0.8 (0.5-1.3)	
Subanálisis centrado solo en los portadores de genotipo mutado <i>DPYD</i>				
Brazo control	14	5 (35.7)	1 [Referencia]	.04
Brazo de intervención	13	0	NA	

Abreviaturas: NA, no aplicable; OR, odds ratio. * Se realizó un análisis jerárquico (*gatekeeping*) para pacientes con un genotipo mutado y para todos los pacientes, independientemente del genotipo. ^b Regresión logística multivariante ajustada por edad y sexo.

Abreviaturas: NA, no aplicable; OR, odds ratio. ^a Se realizó un análisis jerárquico (*gatekeeping*) para pacientes con un genotipo mutado y para todos los pacientes, independientemente del genotipo. ^b Regresión logística multivariante ajustada por edad y sexo.

Tabla 2: Diferencia de la incidencia de hospitalización para el manejo efectos adversos y sus costes (Modificada de Roncato et al. JAMA Netw Open. 2024;7(12): e2449441).

Variable	N.º de Pacientes	Pacientes hospitalizados, N.º (%)	OR (IC 95%) ^a	Valor Pa	Coste ajustado (IC 95%), \$ ^b	Valor Pa
Cualquier portador de genotipo mutado						
Brazo control	23	8 (34.8)	1 [Referencia]	.12	4159 (1510-6810)	.004
Brazo de intervención	17	2 (11.8)	0.25 (0.04-1.42)		26 (0-312)	
Todos los pacientes						
Brazo control	311	41 (13.2)	1 [Referencia]	.79	50 (25-76)	.11
Brazo de intervención	252	35 (13.9)	1.07 (0.66-1.73)		25 (3-48)	
Subanálisis centrado solo en los portadores de genotipo mutado <i>DPYD</i>						
Brazo control	14	5 (35.7)	1 [Referencia]	.26	4168 (1481-6854)	.006
Brazo de intervención	13	2 (15.4)	0.34 (0.05-2.24)		23 (0-522)	

Abreviatura: OR, odds ratio.

^a Regresión logística multivariante ajustada por edad y sexo.

^b La descripción de costes se basa en regresión cuantílica; costes notificados en el percentil 75.

Abreviatura: OR, odds ratio.

^a Regresión logística multivariante ajustada por edad y sexo.

^b La descripción de costes se basa en regresión cuantílica; costes notificados en el percentil 75.

vención recibieron una mayor dosis media de fluoropirimidinas (51%), aún con el ajuste de dosis guiada por el genotipo, comparado con el grupo control (38%), haciendo referencia a la dosis total a lo largo de todo el tratamiento. La intensidad de dosis de irinotecan fue similar en ambos grupos (54%). Finalmente, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global a 3 años ni en la mortalidad a los 48 meses entre la estrategia guiada por genotipo y la estándar.

En un análisis comparativo que se realizó en un subgrupo de 491 pacientes (los pacientes con la información completa) sobre los años de vida ajustados por calidad (QALYs), se obtuvo una media de 62% en el grupo de intervención frente a un 53% en el grupo control, según el EuroQol-5D (cuestionario estandarizado y genérico diseñado para medir la Calidad de Vida Relacionada con la Salud desde la perspectiva del paciente).

DISCUSIÓN

Los resultados de este análisis secundario del ensayo PREPARE sugieren el probable beneficio clínico y la

efectividad de realizar un genotipado conjunto de *DPYD* y *UGT1A1* en pacientes con cáncer gastrointestinal, previos al tratamiento. Se demuestra una reducción del 90% en la incidencia de efectos tóxicos clínicamente relevantes en los portadores de variantes a los que se les ajustó la dosis de tratamiento, comparados con aquellos del grupo control. Este dato refuerza la reducción del 30% de reacciones adversas observada en el ensayo general PREPARE. Los pacientes con variantes mutadas que fueron tratados según su genotipo tuvieron el mismo riesgo de ingreso que los pacientes sin variantes mutadas, eliminando el exceso de riesgo y los costes asociados al manejo de toxicidad que se observaron en el grupo control. También se demuestra que el genotipado de ambos genes previo al tratamiento ayuda a determinar un mayor número de pacientes en riesgo, lo cual es relevante dada la frecuente administración conjunta de estos fármacos en tumores digestivos. Por otro lado, este estudio aplicó por primera vez las recomendaciones más recientes de ajuste de dosis, utilizando una reducción inicial de la dosis del 50% (en lugar del 25%

previo) para portadores heterocigotos de variantes específicas. A pesar de que en varios países, especialmente en Europa, ya se ha ido adoptando poco a poco la costumbre de realizar el genotipo para *DPYD* a los pacientes, previo al tratamiento con fluoropirimidinas, en otros sigue sin haberse establecido, como en EE.UU., debido en parte a la preocupación sobre si reducir la dosis compromete la eficacia del tratamiento antitumoral. Aunque este estudio no fue diseñado para analizar el impacto en la eficacia al reducir la dosis de tratamiento, los datos sugieren que dicho ajuste de dosis siguiendo los resultados farmacogenéticos, no afectan a la intensidad del tratamiento. De hecho, los pacientes que iniciaban el tratamiento a dosis completa (grupo control) sufrían toxicidades graves que obligaban a reducciones drásticas, retrasos y suspensiones tempranas del tratamiento, llevando a una infraexposición al fármaco. Además, la toxicidad grave en el grupo control afectó también a la administración de fármacos concomitantes (como el irinotecán). Finalmente, esta estrategia no afectó negativamente a la supervivencia global comparado con el estándar, y se

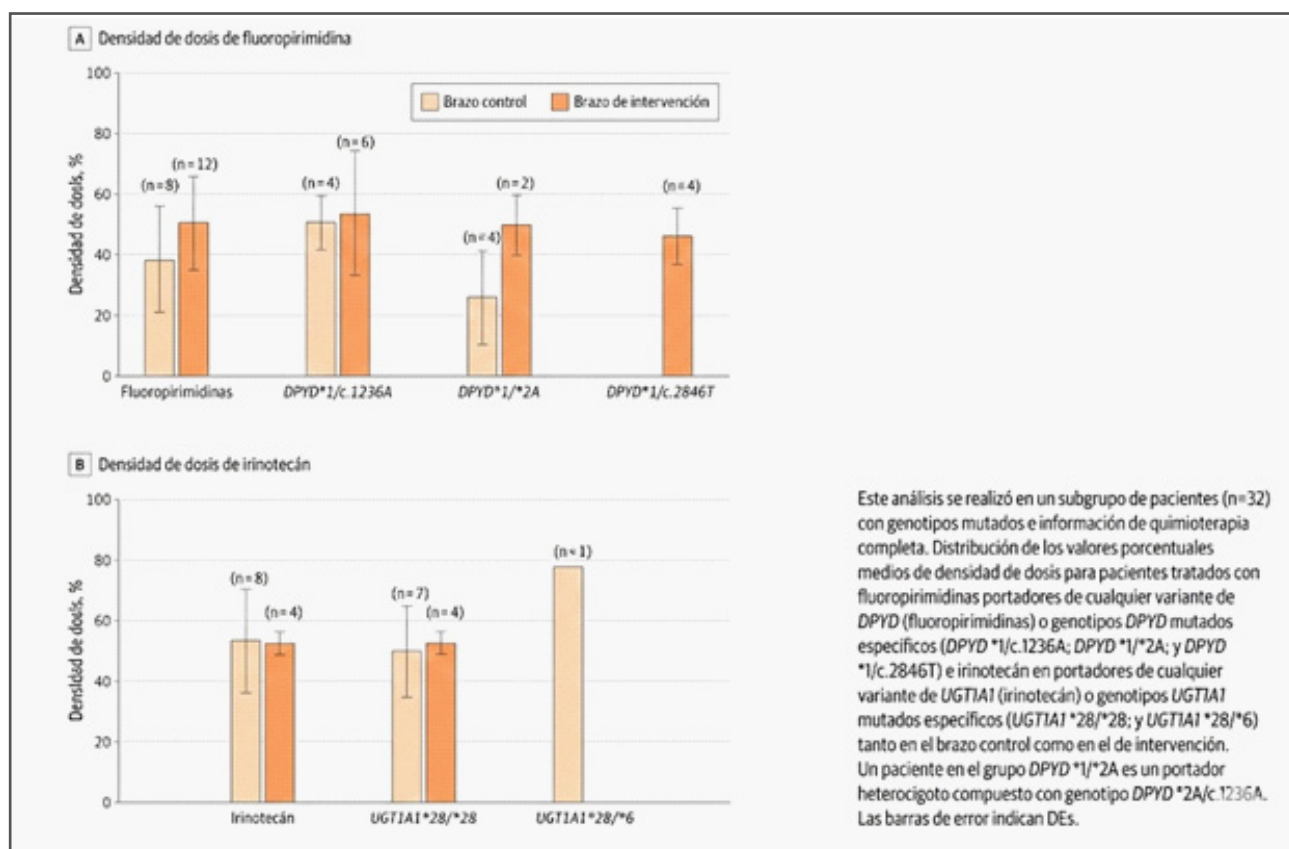


Figura 2: Análisis descriptivo de la intensidad del tratamiento con fluoropirimidinas y/o irinotecán (Modificada de Roncato et al. JAMA Netw Open. 2024;7(12): e2449441).

asoció a una mejora en la calidad de vida, probablemente debida al beneficio psicológico del test y la reducción de toxicidad.

Limitaciones

El ensayo PREPARE se diseñó como un ensayo abierto, por lo que el reporte de reacciones adversas pudo verse afectado, aunque para mitigarlo, el análisis se centró exclusivamente en toxicidades clínicas graves documentadas, las cuales fueron revisadas de forma sistemática e independiente por dos investigadores. Las variantes analizadas se centraron en la población europea, siendo necesaria una mayor exploración de variantes prevalentes en otras poblaciones.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos de este análisis secundario del ensayo PREPARE respaldan la integración de una estrategia de test farmacogenético para DPYD y UGT1A1 en pacientes con cáncer gastrointestinal tratados con fluoropirimidinas

o irinotecan. Este enfoque redujo el porcentaje de pacientes con toxicidad clínicamente relevante, normalizó el riesgo de hospitalización y los costes, y aumentó la calidad de vida. Además, un análisis exploratorio de eficacia destacó que esta estrategia no pareció afectar a la intensidad del tratamiento ni a la supervivencia global.

COMENTARIO

Este estudio resulta especialmente interesante porque invita a reflexionar sobre el papel que ya está jugando la farmacogenética en la clínica, mostrando la importancia que puede llegar a tener el ajuste de dosis de tratamientos tan frecuentes como son las fluoropirimidinas o el irinotecán, en el contexto de pacientes oncológicos. Esto puede tener un papel importante en la reducción de la toxicidad, ya que en tratamientos como es la quimioterapia, evitar efectos adversos graves tiene un impacto directo y enorme en la calidad de vida de los pacientes. Este enfoque nos empuja hacia el objetivo de una

medicina cada vez más personalizada.

Los resultados que muestra el ensayo son muy favorables, demuestran que ajustar la dosis siguiendo las últimas recomendaciones, disminuye los efectos adversos graves y la tasa de ingresos y, por tanto, reduce los costes sanitarios.

Como factor limitante a destacar, encontramos que el ensayo se restringe a un único grupo étnico (principalmente europeo), siendo necesario afianzar los datos obtenidos con estudios en otras poblaciones, para asegurar que los resultados sean extrapolables a otras poblaciones.

Por último, aunque el ensayo apunta a que esta reducción de dosis no parece afectar a la intensidad ni a la eficacia del tratamiento, creo que se podrían realizar estudios futuros centrados específicamente en estas variables para confirmar estos hallazgos con mayor potencia estadística.



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

USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

La AEMPS adecúa los formatos de antibióticos para alinearlos con las pautas clínicas habituales y evitar su uso inapropiado

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y

Productos Sanitarios publicada el 29 de abril de 2026

Referencia: AEMPS, 05/2026

- **La adecuación de formatos de algunos antibióticos reducirá los excedentes para evitar la automedicación y el uso incorrecto de estos medicamentos**
- **Se iniciará un periodo de transición para retirar paulatinamente algunos envases de mayor tamaño como medida para frenar la resistencia a los antibióticos**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en el marco del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), continúa impulsando distintas medidas para promover un uso más adecuado y responsable de los antibióticos. Dentro de estas actuaciones, se eliminan del mercado los formatos de mayor tamaño de algunos antibióticos y se adicionan nuevos formatos de un grupo pequeño con el fin de evitar los excedentes en los hogares y, con ello, reducir la automedicación sin receta, una de las principales causas de la proliferación de bacterias resistentes a los antibióticos.

La resistencia a los antimicrobianos constituye una de las principales amenazas para la salud pública en Europa. Cada año causa alrededor de 35.000 fallecimientos en la Unión Europea y genera costes sanitarios y sociales estimados en 11.700 millones de euros anuales, derivados de estancias hospitalarias más prolongadas y tratamientos más complejos, entre otras cosas. Además, la disminución de la eficacia de los antibióticos pone en riesgo procedimientos médicos esenciales que dependen de estos medicamentos para prevenir y tratar infecciones. Proteger la eficacia de los antibióticos es, por tanto, fundamental para garantizar una medicina moderna, segura y eficaz.

La gran mayoría de los formatos de los medicamentos autorizados, especialmente aquellos de autorización más reciente, se ajustan a la duración prevista de los tratamientos de acuerdo con la evidencia científica, ya que este aspecto forma parte de la evaluación que hace la AEMPS durante el procedimiento de autorización. Sin embargo, se publican cada vez más estudios científicos que analizan la duración

óptima de los tratamientos antimicrobianos y que, de manera consistente, respaldan la reducción de dicha duración. Por ello, se han revisado los formatos de los antibióticos, de modo que el tamaño de los envases se adecúe a la duración de los tratamientos más habituales, en base a la Guía Terapéutica Antimicrobiana del Sistema Nacional de Salud (SNS): <https://resistenciaantibioticos.es/es/guia-terapeutica-antimicrobiana-del-sns-salud-humana>

Los antibióticos son medicamentos de vital importancia para tratar infecciones causadas por bacterias. Pero para que sigan siendo eficaces en el futuro, es fundamental usarlos de forma correcta y responsable. Actualmente, algunos antibióticos se venden en envases que contienen más unidades de las que suelen necesitarse en los tratamientos más habituales. Esto puede provocar excedentes de antibióticos en los hogares, aumentando el riesgo de automedicación y del uso incorrecto de estos medicamentos, aumentando el riesgo de aparición de resistencias y poniendo en peligro la eficacia de los antibióticos.

En este sentido, coordinado por la AEMPS, el PRAN crea el Grupo de Trabajo para la Adecuación de Formatos de Antimicrobianos, un órgano multidisciplinar en el que han participado sociedades científicas, profesionales clínicos, científicos, expertos en salud pública, representantes de los servicios de salud de las comunidades autónomas, colegios profesionales y la Unidad de Coordinación del PRAN, con la implicación de la industria farmacéutica. Este equipo ha revisado los formatos de los antibióticos que se comercializan en España logrando el consenso de todas las partes involucradas. Tras analizar la evidencia científica y basándose en la Guía Tera-

péutica del SNS actual, han elaborado un informe, cuyas principales conclusiones son:

- **Mantener los envases que se ajustan a la duración de los tratamientos habituales.**
- **Retirar progresivamente algunos envases de mayor tamaño** que ya no se adaptan a la práctica clínica actual y evitar así el excedente en los hogares. En tratamientos habituales con amoxicilina y amoxicilina/clavulánico con una duración de 7 días, por ejemplo, los envases que contienen 20 unidades son suficientes para completar el tratamiento de manera eficaz.
- **Adición de nuevos formatos no disponibles** actualmente y que se ajustan a las pautas posológicas indicadas en la Guías Terapéuticas del SNS.
- **Actualizar los sistemas de prescripción** en consonancia con los cambios de formatos propuestos.

Además, la AEMPS ha trabajado estrechamente con la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia para desarrollar un plan de financiación de antibióticos siguiendo las líneas de actuación del plan estratégico del PRAN 2025-2027. Esta actuación responde a la necesidad de garantizar la viabilidad y el acceso universal a los formatos propuestos.

Este cambio de formatos entra en vigor por medio de la Resolución publicada el 29 de abril de 2026 (<https://www.aemps.gob.es//legislacion/espana/laAEMPS/docs/Resolucion-adecuaci%C3%B3n-formatos-2026.pdf>), donde se puede acceder al listado de los formatos de antibióticos que

desaparecerán del mercado gradualmente.

Es importante remarcar que estos cambios no reducen la eficacia ni la seguridad de los tratamientos. Los formatos que se mantienen están basados en la evidencia científica más actualizada y en las guías médicas de referencia.

Beneficios del cambio de formatos

La adecuación de los formatos de los antibióticos supone una mejora importante tanto para las personas que los utilizan como para la salud pública en general. Al ajustar los envases a la duración real de los tratamientos más habituales, se evita que queden excedentes de antibióticos en los domicilios. Con ello se contribuye a disminuir el riesgo de automedicación y de tratamientos incompletos o incorrectos, prácticas comunes que favorecen la aparición de bacterias resistentes. De este modo, el cambio de formatos contribuye a proteger la eficacia de los antibióticos, asegurando que sigan funcionando cuando realmente se necesitan.

Además, esta medida contribuye a reducir el impacto de los residuos de estos medicamentos en el medioambiente.

En definitiva, los formatos de envases de antibióticos adaptados a la duración de tratamientos promueven un uso más responsable y seguro de los medicamentos, alineado con las recomendaciones científicas actuales, sin afectar en ningún caso a la calidad ni a la eficacia de la atención sanitaria. Se trata, por tanto, de una actuación preventiva sobre las resistencias a los antibióticos que beneficia tanto a cada paciente como al conjunto de la población.

Recomendaciones del uso correcto de los antibióticos

Para que los antibióticos sean eficaces y seguros, es fundamental utilizarlos siempre siguiendo las indicaciones de los profesionales sanitarios. Cuando un médico prescribe un antibiótico, es importante respetar exactamente la dosis y la duración del tratamiento indicadas, incluso aunque los síntomas mejoren antes de finalizarlo.

Completar el tratamiento tal y como se ha pautado ayuda a eliminar completamente las bacterias y reduce el riesgo de que reaparezca la infección o de que se desarrollen bacterias resistentes a los antibióticos.

Como conclusión, hacer un uso responsable de los antibióticos es clave para proteger su eficacia en el futuro. Seguir las indicaciones médicas y evitar su uso cuando no están indicados contribuye a que estos tratamientos sigan funcionando cuando realmente los necesitamos. El compromiso de todos es esencial para frenar la aparición de resistencias y garantizar que los antibióticos continúen siendo una herramienta segura y eficaz para tratar infecciones.

Más información y listado de antibióticos afectados en: <https://formatosan Antibioticos.aemps.gob.es>

FARMACOVIGILANCIA

Cambio en la denominación de Valium solución inyectable para evitar errores de medicación

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 1 de junio de 2026
Referencia: MUH, 06/2026*

- El medicamento Valium 10 mg/2 ml solución inyectable ha pasado a denominarse Valium 5 mg/ml solución inyectable para adaptarse a la normativa europea
- Este cambio afecta únicamente a la expresión de la concentración en el nombre del medicamento; la composición y la concentración del principio activo permanecen inalteradas
- Hasta agotar el stock, podrán coexistir en el canal farmacéutico el medicamento con la denominación anterior y con la nueva denominación
- La AEMPS recomienda tener en cuenta esta circunstancia para evitar posibles errores de medicación

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa del cambio en la expresión de la concentración incluida en el nombre del medicamento Valium solución inyectable, con el objetivo de evitar posibles errores de medicación. Como consecuencia de este cambio, el medicamento Valium 10 mg/2 ml solución inyectable (número de registro 39943) pasa a denominarse Valium 5 mg/ml solución inyectable (número de registro 39943).

Esta modificación afecta únicamente a la forma de expresar la concentración en el nombre del medicamento y no supone ningún cambio en su composición, manteniéndose la misma cantidad y concentración de diazepam.

Hasta ahora, la concentración de Valium se expresaba mediante el contenido total de la ampolla (10 mg en 2 ml). Sin embargo, las directrices europeas vigentes recomiendan expresar la concentración de las soluciones inyectables en miligramos por mililitro (mg/ml),

criterio que ya siguen otros medicamentos autorizados más recientemente con diazepam solución inyectable.

Además de Valium, hay otros dos medicamentos con el mismo principio activo y forma farmacéutica que ya expresan la concentración en forma de mg/ml: Diazepam Prodes 5 mg/ml solución inyectable EFG y Diazepam Basi 5 mg/ml solución inyectable EFG.

Por este motivo, y con el fin de evitar posibles errores de medicación, la AEMPS ha considerado necesario uni-

ficar la expresión de la concentración e informar del cambio de denominación, ya que, hasta agotar el stock de Valium 10 mg/2 ml solución inyectable, podrán coexistir en el canal farmacéutico envases con ambas denominaciones.

Información para profesionales sanitarios

- Las ampollas de Valium comercializadas con la nueva denominación contienen la misma cantidad y concentración de diazepam que las comercializadas anteriormente.

El cambio únicamente afecta a la forma de expresar la concentración en el nombre del medicamento, que ahora se indica como miligramos de diazepam por mililitros de solución inyectable (mg/ml).

- No debe administrar una dosis mayor pensando de manera errónea que los viales de Valium 5 mg/ml solución inyectable tienen la mitad de concentración que Valium 10 mg/2 ml solución inyectable. Ambos nombres corresponden a la misma concentración y cantidad de

principio activo, por lo que no debe modificarse la dosis a prescribir ni el volumen a administrar.

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

La AEMPS informa de las nuevas medidas para prevenir el daño hepático con avacopan (Tavneos)

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 15 de junio de 2026
Referencia: MUH (FV), 02/2026*

- Se han notificado nuevos casos de lesión hepática y síndrome de los conductos biliares evanescentes en pacientes tratados con este medicamento, algunos de ellos mortales**
- Tras la revisión de los datos disponibles, el PRAC ha establecido nuevas recomendaciones para el control de la función hepática**
- El comité de la EMA, del que forma parte la AEMPS, ha ampliado los criterios para considerar la interrupción definitiva del tratamiento**

El Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés), del que forma parte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha establecido nuevas recomendaciones respecto al riesgo de daño hepático y de síndrome de los conductos biliares evanescentes asociado a avacopan, el principio activo de Tavneos.

El comité de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) inició una revisión de los datos disponibles tras la notificación de una serie de casos de dichas entidades clínicas con desenlace mortal. La revisión reveló que, en la mayoría de los casos, el daño hepático se produjo en los tres primeros meses tras el inicio del tratamiento, principalmente entre el primer y el segundo mes.

Avacopan se usa, junto con rituximab o ciclofosfamida, para el tratamiento de adultos con formas graves y activas de granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica, dos enfermedades inflamatorias poco frecuentes que afectan a los vasos sanguíneos.

El riesgo de hepatotoxicidad, incluida la lesión hepática inducida por fármacos (DILI) y el síndrome de los conductos biliares evanescentes (una en-

fermedad poco frecuente en la que los conductos biliares de menor calibre del interior del hígado se dañan y desaparecen con el tiempo), ya era conocido y estaba recogido en la ficha técnica de avacopan.

No obstante, tras esta revisión, el PRAC ha incorporado las siguientes medidas adicionales:

- Realizar pruebas de función hepática al menos cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y cada cuatro semanas, durante los tres meses siguientes.
- Considerar la interrupción definitiva del tratamiento ante cualquiera de las siguientes situaciones:
 - Incremento de la fosfatasa alcalina (ALP) 2 veces o más el límite superior de normalidad (LSN), cuando el origen del aumento sea hepático.
 - Presencia de síntomas clínicos del síndrome de los conductos biliares evanescentes como ictericia o prurito.
- Suspender el tratamiento de forma inmediata y definitiva ante la sospecha diagnóstica de síndrome de los conductos biliares evanescentes.

Estas medidas se añaden a las recomendaciones vigentes sobre las pruebas de control hepático previas al inicio del tratamiento y a los criterios para la suspensión basados en los niveles de enzimas hepáticas AST y ALT, que no se han modificado.

La información actualizada se incorporará a la ficha técnica y al prospecto de avacopan, y se podrán consultar en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

Estas recomendaciones se emiten sin perjuicio de la revisión que la EMA está llevando a cabo sobre avacopan para evaluar la integridad de los datos del ensayo clínico principal, así como de las conclusiones que puedan derivarse de dicha revisión.

Información para profesionales sanitarios

A continuación, se recogen las recomendaciones actualizadas para profesionales sanitarios. Las nuevas recomendaciones incorporadas tras la revisión de los datos disponibles aparecen subrayadas en el texto:

- Antes de iniciar el tratamiento se deben obtener las transaminasas hepáticas y la bilirrubina total.

- Durante el tratamiento, se deben controlar los niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina total de los pacientes al menos cada dos semanas durante los tres primeros meses tras el inicio del tratamiento, y posteriormente cada cuatro semanas durante los tres meses siguientes, y según esté clínicamente indicado a partir de entonces.
- Se debe considerar la interrupción definitiva del tratamiento si:
 - ALT o AST > 8 veces LSN.
 - ALT o AST > 5 veces LSN durante más de 2 semanas.
 - ALT o AST > 3 veces LSN y bilirrubina total > 2 veces LSN o razón internacional normalizada (INR) > 1,5.
 - ALT o AST > 3 veces LSN con aparición de fatiga, náuseas, vómitos, dolor o sensibilidad en el cuadrante superior derecho, fiebre, erupción cutánea y/o eosinofilia (> 5 %).
 - ALP ≥ 2 veces el LSN, cuando el origen del aumento de los niveles de ALP sea hepático.
- Aparecen síntomas clínicos del síndrome de los conductos biliares evanescentes, como ictericia o prurito.
- Se ha establecido una asociación entre avacopan y la disfunción hepática.
- Si hay sospecha diagnóstica de síndrome de los conductos biliares evanescentes, se debe suspender el tratamiento de forma inmediata y definitiva.

Tamoxifeno – disminución de la densidad ósea en mujeres premenopáusicas y prolongación del intervalo QT

Disminución de la densidad ósea en mujeres premenopáusicas

Los estudios realizados en mujeres premenopáusicas tratadas con tamoxifeno para reducir el riesgo de cáncer de mama o para el tratamiento del cáncer de mama han descrito disminuciones en la densidad mineral ósea. Se debe aconsejar a las mujeres pre-

menopáusicas que toman tamoxifeno sobre las medidas para mantener la salud ósea, de acuerdo con las guías clínicas locales.

Prolongación del intervalo QT

El tamoxifeno, a la dosis recomendada, puede prolongar el intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG),

especialmente en pacientes con factores de riesgo subyacentes para la prolongación del intervalo QT, incluidos aquellos con comorbilidades cardíacas o tratados concomitantemente con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. En estos pacientes se recomienda realizar un seguimiento del ECG y de los electrolitos.

Actualización de riesgos con petidina

Trastorno por consumo de opioides

Antes de iniciar el tratamiento con petidina, debe acordarse con el paciente la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan de interrupción, de acuerdo con las directrices de manejo del dolor. 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 las dosis si es necesario. Cuando un paciente ya no necesite el tratamiento, puede ser aconsejable reducir la dosis gradualmente hasta su interrupción para prevenir los síntomas de abstinencia. Si el control del dolor es inadecuado, hay que tener en cuenta la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente. Petidina no debe utilizarse durante más tiempo del necesario.

La tolerancia, la dependencia física y psicológica y el trastorno por consumo de opioides (TCO) pueden desarrollarse tras la administración repetida de opioides como petidina. Aunque el

uso repetido de estos medicamentos puede provocar dependencia 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 petidina puede provocar sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar un TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), que fumen en la actualidad o en pacientes que tengan antecedentes de otros trastornos psiquiátricos (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Se recomienda informar al paciente sobre los riesgos y los síntomas del TCO y advertirle que si aparecen deben ponerse en contacto con su médico. Es aconsejable supervisar a los pacientes para detectar posibles comportamientos de búsqueda de medicamentos (por ejemplo, solicitudes de tratamiento antes de lo esperado). Esto incluye la revisión de los opioides

y los fármacos psicoactivos usados de forma concomitante (como las benzodiazepinas) y, en el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Hiperalgesia

En caso de control insuficiente del dolor tras un aumento de la dosis de petidina, hay que considerar la posibilidad de hiperalgesia inducida por opioides. Podría estar indicada la reducción de la dosis o la revisión del tratamiento.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El consumo de opioides aumenta el riesgo de ACS, dependiendo de la dosis. En los pacientes que presentan ACS, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis total de los opioides.

Trastornos hepatobiliares: disfunción del esfínter de Oddi

La petidina puede provocar disfunción y espasmo del esfínter de Oddi, lo que aumenta el riesgo de síntomas en los conductos biliares y de pancreatitis. Por lo tanto, hay que administrarla con precaución en pacientes con pancrea-

titis o enfermedades de los conductos biliares.

Interacción con gabapentinoides y anticolinérgicos

El uso concomitante de petidina con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación pro-

funda, coma o muerte. Asimismo, el uso concomitante con anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, fármacos antiparkinsonianos) puede provocar un aumento de los efectos adversos anticolinérgicos.

ERRORES DE MEDICACION

Enoxaparina y Eliquis

Características del error:

A través del Portal de Uso Seguro del Medicamento (PUSM), hemos tenido conocimiento de un error de medicación con consecuencias de daño muy grave para el paciente debido a la administración conjunta de dos fármacos anticoagulantes. El error fue el siguiente.

- Notificador: Unidad Funcional para la Gestión de Riesgos de Atención Primaria
- Descripción del error: Mujer anticoagulada con Eliquis a la que, por fractura de cadera no quirúrgica, se le prescribe enoxaparina, con duplicidad de la anticoagulación. En residencia en la que está institucionalizada, administran ambos anticoagulantes. La paciente se encuentra hospitalizada por una hemorragia secundaria a esto, que ha producido una anemia y con ello una insuficiencia cardíaca congestiva con franco deterioro de función

renal.

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

El análisis posterior del error nos sugiere que el segundo anticoagulante no había sido registrado en MUP, por lo que pudo haber contribuido a la administración conjunta de ambos anticoagulantes.

IMPORTANTE RECORDAR:

Los tratamientos prescritos al paciente desde el ámbito hospitalario y/o de urgencias, para su continuación en otros ámbitos: primaria o centros sociosanitarios, DEBEN ser registrados en el Módulo Único de Prescripción (MUP) para:

- ▶ **evitar DUPLICIDADES**
- ▶ **evitar posibles errores de medicación por OMISION de tratamiento**
- ▶ **facilitar una adecuada concilia-**

ción de la medicación

- ▶ **mejorar la seguridad en el uso de los medicamentos y facilitar la continuación del tratamiento**
- ▶ **evitar trastornos innecesarios al paciente**

El MUP es la herramienta de generación de todas aquellas prescripciones susceptibles de su dispensación en Oficina de Farmacia, estén financiadas o no.

Recomendaciones:

- Es importante revisar la medicación previa en pacientes que van a iniciar tratamiento con anticoagulantes para evitar duplicidades que pueden ser graves.
- Se debe registrar en MUP toda la medicación susceptible de ser dispensada en oficina de farmacia que facilita una adecuada conciliación de la medicación y puede evitar errores de medicación.

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

¿Debemos suspender el tratamiento con beta-bloqueantes? Implicaciones del ensayo ABYSS

La noticia publicada en Medscape en Español el 12 de septiembre de 2024, basada en un artículo de Susan Hughes, analiza los resultados del ensayo clínico ABYSS, presentado en el Congreso de la European Society of Cardiology (ESC) 2024 y publicado simultáneamente en The New England Journal of Medicine. El estudio aborda una cuestión de gran relevancia clínica: si es seguro suspender el tratamiento prolongado con beta-bloqueantes en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IAM) que presentan una fracción de eyección ventricular izquierda preservada y no tienen otras

indicaciones para continuar esta terapia.

Durante décadas, los beta-bloqueantes han constituido un componente fundamental del tratamiento tras un infarto de miocardio debido a su capacidad para reducir la mortalidad y prevenir complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, gran parte de la evidencia que sustentó estas recomendaciones procede de estudios realizados antes de la era moderna de la reperfusión coronaria, las intervenciones coronarias percutáneas y los tratamientos farmacológicos contemporáneos. Como consecuencia, surgió la hipótesis de

que algunos pacientes estabilizados podrían no necesitar tratamiento indefinido con beta-bloqueantes.

Con el objetivo de evaluar esta cuestión, el ensayo ABYSS incluyó a 3.698 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, fracción de eyección ventricular izquierda igual o superior al 40%, tratamiento prolongado con beta-bloqueantes y ausencia de eventos cardiovasculares recientes. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a continuar o suspender la terapia con beta-bloqueantes. El diseño del estudio fue abierto y pretendía demostrar la no inferioridad de la retirada del

tratamiento respecto a su mantenimiento.

Tras una mediana de seguimiento cercana a tres años, el criterio principal de valoración (compuesto por muerte, infarto de miocardio, ictus y hospitalización por causas cardiovasculares) ocurrió en el 23,8% de los pacientes que suspendieron el tratamiento frente al 21,1% de aquellos que lo mantuvieron. Aunque las diferencias en mortalidad, reinfarto o ictus fueron modestas, el estudio no consiguió demostrar la no inferioridad de la estrategia de suspensión. El resultado estuvo impulsado fundamentalmente por una mayor frecuencia de hospitalizaciones cardiovasculares en el grupo que abandonó los beta-bloqueantes.

Uno de los hallazgos más destacados fue que la interrupción del tratamiento se asoció a cambios hemodinámicos desfavorables. A los seis meses de la aleatorización se observó un incremento medio de 3,7 mmHg en la presión arterial sistólica, 3,9 mmHg en la presión arterial diastólica y casi 10 latidos por minuto en la frecuencia cardíaca en reposo. Estos resultados sugieren que los beta-bloqueantes continúan ejerciendo efectos fisiológicos relevantes incluso muchos años después del evento coronario agudo.

Otro aspecto importante del estudio fue la evaluación de la calidad de vida. Los investigadores esperaban que la retirada del tratamiento produjera una mejoría, dado que los beta-bloqueantes suelen asociarse a efectos adversos como fatiga, intolerancia al ejercicio o disfunción sexual. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos. El investigador principal señaló que probablemente muchos de los pacientes incluidos ya toleraban bien el tratamiento, dado que llevaban años recibiéndolo, mientras que quienes presentaban problemas de tolerancia podrían haberlo abandonado previamente y, por tanto, no fueron representados en el ensayo.

Los resultados de ABYSS han generado debate porque parecen diferir parcialmente de los obtenidos en el ensayo REDUCE-AMI, publicado previamente. En REDUCE-AMI no se demostró un beneficio claro de los beta-bloqueantes en pacientes con infarto agudo de miocardio y función ventricular preservada cuando se evaluó una variable combinada de mortalidad por cualquier causa y nuevo infarto.

Sin embargo, el Dr. Silvain destacó que dicho estudio no incluyó la hospitalización cardiovascular dentro de sus criterios principales de valoración, precisamente el componente que más contribuyó a las diferencias observadas en ABYSS.

La interpretación de los resultados también requiere considerar ciertas limitaciones metodológicas. Durante la sesión científica de la ESC, la Dra. Jane Armitage, de la Universidad de Oxford, describió los hallazgos como "ligeramente inconcluyentes". Entre sus observaciones destacó el posible sesgo derivado del diseño abierto del ensayo, ya que la decisión de hospitalizar a un paciente puede estar influida por el conocimiento de la estrategia terapéutica asignada. Asimismo, planteó dudas sobre algunos aspectos estadísticos relacionados con el margen de no inferioridad utilizado.

En un editorial acompañante, el Dr. Tomas Jernberg, del Karolinska Institutet, señaló que los ensayos ABYSS y REDUCE-AMI sugieren que la retirada de beta-bloqueantes no parece aumentar sustancialmente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores como muerte o reinfarto en pacientes seleccionados con función ventricular preservada. No obstante, advirtió que la suspensión podría incrementar la aparición de angina recurrente y la necesidad de rehospitalización debido a la pérdida de los efectos antiisquémicos de estos medicamentos. Por ello, recomendó esperar los resultados de otros estudios actualmente en marcha antes de modificar de forma definitiva las guías de práctica clínica.

En conjunto, la noticia resalta que, a la luz de la evidencia disponible, la retirada sistemática de los beta-bloqueantes en pacientes estables con antecedentes de infarto de miocardio y función ventricular preservada no puede considerarse una estrategia claramente segura ni beneficiosa. Aunque no se observó un aumento importante de la mortalidad o del riesgo de reinfarto, sí se registraron más hospitalizaciones cardiovasculares y peores parámetros de control de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, sin compensación en forma de una mejor calidad de vida. Estos hallazgos cuestionan las recomendaciones más permisivas respecto a la suspensión del tratamiento y refuerzan la necesidad de individualizar las decisiones tera-

péuticas.

A mediados de 2025 se publicó un ensayo clínico (REBOOT) dirigido por el Dr. Borja Ibáñez de la Fundación Jiménez Díaz y del CNIC que aborda este asunto. Los resultados del ensayo aportan una perspectiva complementaria a la proporcionada por el estudio ABYSS y ayudan a entender mejor el papel actual de los beta-bloqueantes tras un infarto de miocardio. Mientras que ABYSS evaluó la seguridad de interrumpir un tratamiento con beta-bloqueantes que los pacientes llevaban tomando durante años, REBOOT estudió una cuestión diferente: si es realmente necesario prescribirlos de forma rutinaria tras un infarto no complicado en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda superior al 40%. En este último ensayo, que incluyó 8.505 pacientes, no se observaron beneficios significativos del tratamiento sobre la mortalidad, el reinfarto o los ingresos por insuficiencia cardíaca, lo que cuestiona una práctica clínica establecida desde hace más de cuatro décadas.

A primera vista, los hallazgos de REBOOT podrían parecer contradictorios con los de ABYSS, pero en realidad ambos estudios son bastante coherentes cuando se analizan en su contexto. REBOOT sugiere que muchos pacientes con infarto no complicado y función ventricular preservada probablemente no obtienen un beneficio pronóstico relevante al iniciar o mantener beta-bloqueantes a largo plazo. Sin embargo, ABYSS mostró que la retirada del tratamiento en pacientes estables que ya lo estaban recibiendo se asoció con un aumento de las hospitalizaciones cardiovasculares y con un peor control de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, aunque sin incremento de la mortalidad o del riesgo de reinfarto. En conjunto, estos resultados apuntan a que los beta-bloqueantes podrían tener un papel más relacionado con el control sintomático y la prevención de episodios isquémicos o reingresos que con la reducción de eventos cardiovasculares mayores en esta población. Por tanto, la evidencia actual parece apoyar una estrategia más individualizada, reservando el tratamiento para pacientes con indicaciones claras y evitando tanto su uso indiscriminado como su retirada sistemática en pacientes que lo toleran bien.

REFERENCIAS

1. Hughes S. Contratiempos después de suspender el tratamiento con beta-bloqueantes. Medscape en Español. Publicado el 12 de septiembre de 2024. Adaptado de Medscape.com.

2. Ibanez B, Latini R, Rossello X, et al; REBOOT-CNIC Investigators. Beta-Blockers after Myocardial Infarction without Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2025 Nov 13;393(19):1889-1900.

3. Jernberg T. Routine Beta-Blockers in Secondary Prevention - Approaching

Retirement? N Engl J Med. 2024 Oct 10;391(14):1356-1357.

4. Silvain J, Cayla G, Ferrari E, et al; ABYSS Investigators of the ACTION Study Group. Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2024 Oct 10;391(14):1277-1286.

5. Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, et al; REDUCE-AMI Investigators. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2024 Apr 18;390(15):1372-1381.

PRODUCTOS SANITARIOS

La AEMPS actualiza la información sobre el sistema de vigilancia de productos sanitarios y las funciones del responsable de vigilancia de los centros sanitarios

Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y

Productos Sanitarios publicada el 4 de mayo de 2026

Referencia: PS, 21/2026

- La AEMPS actualiza la información dirigida a las personas responsables de vigilancia de productos sanitarios de los centros sanitarios
- El documento, actualizado en colaboración con el Comité Técnico de Inspección (CTI), es una guía básica y accesible que explica el funcionamiento del sistema de vigilancia de productos sanitarios y está destinada a los responsables de vigilancia de los centros sanitarios para informarles y orientarles en sus funciones

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) actualiza la información sobre el sistema de vigilancia de productos sanitarios y sobre las funciones del responsable de vigilancia de los centros sanitarios en España publicado en el año 2015, con el fin de adecuarlo a la normativa vigente. Esta información se encuentra disponible en la web de la Agencia y en formato PDF: <https://www.aemps.gob.es/productosSanitarios/docs/2026/vigilancia-ppss/CTI>.

PS.170.01.26-Sistema-Vigilancia-PS-responsable-centros-sanitarios.pdf

Este documento se ha actualizado en colaboración con las Comunidades autónomas en el seno del Comité Técnico de Inspección (CTI). Se trata de una guía básica y accesible que explica el funcionamiento del sistema de vigilancia de productos sanitarios y está destinada a los responsables de vigilancia de los centros sanitarios para informarles y orientarles en sus funciones.

En las actualizaciones se incluye información del marco legal del sistema de vigilancia de productos sanitarios, detalla en qué consiste la figura del responsable de vigilancia de los mismos y qué centros deben designar uno. También incluye información sobre el procedimiento para notificar incidentes graves con productos sanitarios, sobre el sistema nacional de alertas y sobre las tarjetas de implante y registros nacionales de implantes.

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. Rosa Rodríguez Viera, 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; raulmiquel.parra@salud.madrid.org; rosaisabel.rodriguezviera@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