



## .: ÍNDICE .:

# Estudio genético para susceptibilidad de hipertermia maligna

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

**EDITORIAL**

- Medicación senolítica

**ARTÍCULO**

- Estudio genético para susceptibilidad de hipertermia maligna

**ENSAYO CLÍNICO COMENTADO**

- ¿Son los iSGLT2 nuevos fármacos para la hipertensión arterial?

**VACUNAS COVID-19**

- Recomendaciones conjuntas de la EMA y el ECDC sobre vacunación heteróloga frente a la COVID-19
- Actualización sobre el riesgo de miocarditis y pericarditis con las vacunas de ARNm frente a la COVID-19
- La EMA recomienda la autorización de la quinta vacuna frente a la COVID-19

**FARMACOVIGILANCIA**

- Aflibert (Eylea) solución para inyección intravítrea: mayor riesgo de aumento de la presión intraocular con la jeringa precargada
- Fentanilo para administración intranasal: trastornos respiratorios relacionados con el sueño, potencial de abuso y sobredosis
- Sulfametoxazol/trimetoprim: síndrome de distrés respiratorio agudo y linfocitosis hemofagocítica
- Tramadol y síndrome serotoninérgico
- Riesgos y precauciones con la fenitoína
- Carbamazepina: riesgos durante el embarazo

**ERRORES DE MEDICACIÓN**

- Rivastigmina 2mg/ml solución oral
- Cerrar prescripciones en el MUP
- Pautas discontinuas - prescripción en el MUP
- Error de etiquetado de quimioterapia intravenosa

**INNOVACIÓN**

- Supresión del prospecto en papel

## CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García  
Alberto Morell Baladrón  
Francisco Abad Santos  
SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:  
Dolores Ochoa Mazarro  
SERVICIO DE FARMACOLOGÍA  
CLÍNICA:

## JEFE DE SECCIÓN

Francisco Abad Santos.  
FACULTATIVO ESPECIALISTA:  
Dolores Ochoa Mazarro  
Gina Mejía Abril  
Paola Agueda Camargo Mamani  
SUBDIRECTOR UNIDAD ENSAYOS  
Manuel Román Martínez  
COORDINADOR UNIDAD ENSAYOS  
Sergio Luquero Bueno  
INVESTIGADORES DOCTORES:  
Cristóbal de los Ríos  
Francisco Javier Egea Máiquez  
Samuel Martín Vilchez  
Pablo Zubiaur Precioso  
Jesús Novalbos Reina  
MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS  
Paula Remirez Madorran  
Paula Balboa Cadenas  
COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS  
Marta de los Ríos Rodríguez  
Marina Aldama Martín

## CONTROL DE CALIDAD

Jaime Pérez Calvo  
ENFERMERA DE ENSAYOS  
Tamara de la Torre Muñoz  
Carmen Mendez-Benegassi Cid  
Carmen Candau Ramos  
INVESTIGADORES  
PREDOCTORALES:

Gonzalo Villapalos García  
Paula Soria Chacartegui  
MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Diana María Campodónico  
Ana Casajus Rey  
Antía Gómez Fernández  
Raúl Parra Garcés  
TÉCNICO DE LABORATORIO:  
Alejandro de Miguel Cáceres  
Marcos Navares Gómez  
Soledad Rubio Domínguez

## SECRETARIA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez  
Roberto Rodríguez Domínguez  
Rebeca Manzanares López  
DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y  
SECRETARÍA:

María Fagoaga Torija  
SERVICIO DE FARMACIA:

## JEFE DEL SERVICIO:

Alberto Morell Baladrón  
FARMACÉUTICOS:  
Tomás Gallego Aranda  
Amparo Ibáñez Zurriaga  
Concepción Martínez Nieto.

Esther Ramírez Herráiz  
Estefanía Alañón Plaza  
María Pérez Abanades  
Iciar Cañamares Orbis  
José María Serra López-Matencio  
DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga  
Infarmex/ITH.  
TIRADA: 1.000 ejemplares  
IMPRIME: Gráficas Maravillas, 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

*Medicación senolítica*

El pasado 23 de noviembre viví dos estimulantes actividades, una científica relacionada con la emergente medicación senolítica y otra cultural, protagonizada por el estupendo Coro de la Princesa. Ambas discurrieron en el marco de la 24ª Lección Conmemorativa Teófilo Hernando, en la esplendorosa Aula Magna “José María Segovia de Arana” de nuestra Facultad de Medicina.

Ante dos centenares de alumnos de tercer curso de medicina, profesores y representantes de la familia Hernando y la presidencia del vicerrector de política científica, prof. Daniel Jaque, y la del decano de Medicina, prof. Carlos Félix Sánchez Ferrer, escuché una de las lecciones más didácticas de toda mi vida académica. La impartió el profesor ICREA Manuel Serrano Marugán, del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona. Versó sobre la senescencia celular como nueva diana farmacológica para múltiples enfermedades. Mencionó que la revista “MIT Technology Review” del Instituto Tecnológico de Massachusetts, había predicho que se producirían diez desarrollos rompedores para el 2030; ubicaba en el cuarto lugar la medicación antienvjecimiento.

Una lesión tisular suele acompañarse de una respuesta celular que se traduce en un aumento de la apoptosis y en la transformación celular. Tal es el caso del coronavirus que produce la COVID, que origina una respuesta inflamatoria y así, la célula adquiere un fenotipo secretor asociado a la senescencia, conocido con el acrónimo SASP (del inglés “Senescence Associated Secretory Phenotype”). La célula entra así en un estado de reposo estable hasta que la modificación del microambiente la activa, produciéndose fibrosis, inmunosupresión o envejecimiento. De ahí el interés por encontrar marcadores para predecir o seguir la evolución de la senescencia celular en el envejecimiento o en las enfermedades neurodegenerativas, entre otras patologías.

Con esquemas sencillos, el doctor Serrano ilustró la distinta densidad de células senescentes presentes en los tejidos, según la edad y la situación patológica. Así, un tejido joven contiene tan solo un 1% de células senescentes mientras que en el viejo, el 5% de sus células revisten el fenotipo SASP. Por otra parte, en las enfermedades neurodegenerativas el tejido puede contener hasta el 50% de células senescentes. En la enfermedad de Parkinson, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, hipertensión, aterosclerosis, diabetes tipo 2 o la enfermedad renal, el aumento de células senescentes en los tejidos se debe a lesiones que sufren los mismos.

Hecha esta introducción, el profesor Serrano Marugán se refirió a una novedosa estrategia farmacoterápica que sería eficaz en las enfermedades arriba mencionadas y, por supuesto, en el cáncer; consistiría en inducir la apoptosis selectivamente en las células senescentes. Curiosamente, el inhibidor de tirosina cinasa dasatinib, que se utiliza en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, ejerce efectos senolíticos en la osteoporosis y la obesidad. Y aún más curioso, el clásico glucósido cardiotónico digoxina, utilizado desde antiguo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, ejerce efectos senolíticos en la fibrosis y el cáncer; y lo hace por un mecanismo similar al de su acción inotrópica positiva cardíaca, la inhibición de la ATPasa sodio/potasio dependiente, una enzima prácticamente ubicua presente en la membrana plasmática celular. En la Clínica Mayo, comentó el doctor Serrano, se investigan los efectos de la medicación senolítica en enfermedades vasculares oculares avanzadas, así como en la fibrosis pulmonar idiopática.

Terminó su conferencia de unos 45 minutos (hecho que añadió amenidad a la misma) mencionando las estrategias inmunoterápicas en el cáncer. Y adujo que las células senescentes residuales que sobreviven a los tratamientos quimioterápicos, están en reposo, pero en situación de SASP; ello suprime las defensas y favorece el crecimiento tumoral. Así pues, concluyó, el tratamiento senolítico podría potenciar la terapia quimioterápica. De hecho, la combinación de digoxina con gemcitabina causó la muerte de todas las células de un cultivo de cáncer de pulmón humano.

En el marco de la Lección Conmemorativa Teófilo Hernando se entregaron los Premios “Teófilo Hernando” a los mejores trabajos de farmacología realizados por los estudiantes de tercer curso de medicina, de la Fundación Teófilo Hernando. Asimismo, se entregaron los premios del IV Concurso de Poesía de los Estudiantes de Medicina de la UAM, apoyados por el decanato de la Facultad y la Fundación Teófilo Hernando. Como en otras ocasiones, el acto académico adquirió mucha más

solemnidad gracias a la magistral interpretación del “Veni Creator”, antes de las palabras finales del decano y el vicerrector para cerrar el acto. La letra del himno procede del siglo IX y, aunque religiosa y con la melodía del canto gregoriano, se suele interpretar en el inicio de los actos académicos solemnes, tales como la Lección Conmemorativa “Teófilo Hernando”. Pero la contribución de nuestro estupendo coro no terminó ahí. Tras las palabras de cierre del acto por el vicerrector, todos

los asistentes que llenábamos el Aula Magna, puestos en pie, escuchamos con emoción la excelente interpretación del Gaudeamus Igitur (Alegrémonos Todos) por el Coro de La Princesa.

Antonio GARCÍA GARCÍA

Médico y Catedrático emérito de la Universidad Autónoma de Madrid

Presidente de la Fundación Teófilo Hernando

## ARTÍCULO

### *Estudio genético para susceptibilidad de hipertermia maligna*

RAUL PARRA GARCES

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa

La hipertermia maligna (HM) es un síndrome caracterizado por la excitación-contracción desordenada musculoesquelética que causa fiebre, acidosis, hipercapnia, taquicardia, hiperpotasemia, rigidez muscular y rhabdomiolisis que pueden ser desencadenados por anestésicos inhalados y bloqueantes neuromusculares despolarizantes (ej. succinilcolina) (1). La HM supone un reto para su manejo, requiriendo de una rápida intervención para detener el procedimiento quirúrgico, discontinuar los agentes desencadenantes, administrar dantroleno, corregir las arritmias y aplicar cualquier otra medida de soporte que se considere necesaria (2,3).

A pesar de que la actuación temprana por medio de estas medidas es efectiva para eliminar o disminuir la gravedad de la reacción, la mortalidad asociada a la HM todavía se encuentra entre 4 y 10% (4,5). La morbilidad es más frecuente, puede ser grave, y en algunos casos duradera en el tiempo (ej. insuficiencia renal). La susceptibilidad para desarrollar HM puede ser un componente de algunas miopatías congénitas, pero es más frecuente que sea la única manifestación en un individuo afecto. La HM es una característica heredable, asociado principalmente con variantes tanto del receptor de rianodina tipo 1 (RYR1) del canal de calcio intracelular o de la subunidad alfa 1S (CACNA1S) del canal de calcio dependiente de voltaje tipo L. Esta enfermedad es heredable, pero no siempre; en algunos casos poco frecuentes pue-

de ser debido a una mutación de novo. Otro gen asociado con HM es STAC3, aunque todos los casos reportados incluyeron pacientes con variantes bialélicas que tienen miopatía aparente. Un estudio reciente (6) sugirió que TRPV1 también estaría asociado a MH, pero no ha sido confirmado.

La prevalencia estimada de susceptibilidad a la hipertermia maligna varía ampliamente, desde 1/200 a 1/3000 (7-9), aunque la incidencia clínica es mucho menor (entre 1/10.000 y 1/150.000) en anestesia general (10,11). De los pacientes que han experimentado HM, entre 50 y 70% han presentado por lo menos 1 de las más de 200 variantes tanto en RYR1 o CACNA1S, indicando que hay heterogeneidad alélica y de locus (1,12).

La investigación sobre la susceptibilidad a HM en la última década, ha aportado información relevante sobre la epidemiología, fisiopatología, manejo clínico y la genética de esta enfermedad. Al mismo tiempo, se ha identificado que la mortalidad asociada a la HM ha disminuido poco desde la adopción generalizada del dantroleno (13).

La eliminación completa de morbilidad y mortalidad por HM es casi imposible de erradicar, pues una comprensión completa de la fisiopatología asociada a este rasgo, la identificación de todos los individuos en riesgo, y la modificación del manejo anestésico a un nivel que pueda llevar la mortalidad a cero es compleja. Sin embargo, la susceptibilidad a HM es un target ge-

nético atractivo para su estudio genómico por varias razones (13):

- ▶ La manifestación primaria es típicamente dramática, grave y cuantificable.
- ▶ La mayoría de las personas tienen cerca de cero riesgo de HM, un pequeño número alto riesgo, y de este último grupo la mayoría pueden ser identificados.
- ▶ Hay poco estigma asociado a un diagnóstico de susceptibilidad para HM, por lo que un diagnóstico presintomático no tendría consecuencias negativas sobre el paciente.
- ▶ La HM intraoperatoria es completamente evitable si se conoce la susceptibilidad de los pacientes, por lo que se evitaría la exposición de estos a agentes desencadenantes: lo que incluiría una descontaminación del espacio de trabajo de los anestesiólogos, y el uso de fármacos anestésicos alternativos.
- ▶ Las herramientas genéticas con el potencial de identificar sujetos susceptibles para HM tienen cada vez mayor capacidad, y su coste está disminuyendo rápidamente.

Las variantes pueden alcanzar varios miles en cada muestra, y predecir cuál de las variantes está implicada en la enfermedad puede ser un reto. En la HM, donde una sola variante sin sentido puede ser suficiente, una vez han sido excluidas variaciones de RYR1, CACNA1S y STAC3, no ha sido fructí-

fero hasta la fecha. Hasta ahora, relativamente pocas muestras de individuos susceptibles a HM han sido secuenciadas genómicamente. Si se pudiera secuenciar un número mayor, aumentaríamos la probabilidad de identificar variable raras recurrentes o genes que incrementen el peso de las variantes raras.

Debería existir un programa coordinado de pruebas clínicas y de investigación en el que cada individuo que desarrolle HM en el hospital, y sea positivo para la prueba de la contractura, sea evaluado mediante secuenciación genética para mejorar la identificación de variables causantes.

Una vez identificadas las variantes patogénicas, el screening genético

para susceptibilidad para la HM podría ser probado en una muestra de individuos candidatos a cirugía electiva. Aunque el screening de la población general para susceptibilidad a HM no sería práctico a corto plazo, una estrategia de este tipo permitiría la recolección e identificación de variantes frecuentes en RYR1 y CACNA1S (13). Identificando a un individuo con susceptibilidad a la HM es una oportunidad para clasificar además a su familia, ya que tendrán mayor riesgo que la población general (50% en parientes de primer grado).

No obstante, el screening genético poblacional no está libre de riesgos. Existirán resultados falsos positivos y falsos negativos. El riesgo de los fal-

sos positivos sería que a los individuos se les ofrecería fármacos no desencadenantes de forma innecesaria. Los falsos negativos llevarían a la extraña ocurrencia de casos de HM. También hay un riesgo de que, disminuyendo la incidencia de HM, los anestesiólogos estén menos familiarizados con el reconocimiento y manejo de esta reacción (13).

Es importante reconocer que estos objetivos suponen un reto. Por lo que esperamos que este tópico permita generar debate por medio del cual se puedan refinar los distintos mecanismos que podrían ser empleados con el objetivo último de prevenir las muertes por HM.

## REFERENCIAS

- Rosenberg H, Sambuughin N, Riazi S, Dirksen R. Malignant Hyperthermia Susceptibility. 2003 Dec 19 [updated 2020 Jan 16]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzazadeh GM, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301325.
- Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MM, Urwyler A, Wappler F; European Malignant Hyperthermia Group. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: Guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth* 2010; 105:417-20.
- Larach MG, Dirksen SJ, Belani KG, Brandom BW, Metz KM, Policastro MA, Rosenberg H, Valedon A, Watson CB; Society for Ambulatory Anesthesiology; Malignant Hyperthermia Association of the United States; Ambulatory Surgery Foundation; Society for Academic Emergency Medicine; National Association of Emergency Medical Technicians. Special article: Creation of a guide for the transfer of care of the malignant hyperthermia patient from ambulatory surgery centers to receiving hospital facilities. *Anesth Analg* 2012; 114: 94-100.
- Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006: A report from the north American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesthesiology* 2008; 108: 603-11.
- Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP: Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology* 2009; 110: 89-94.
- Vanden Abeele F, Lotteau S, Ducreux S, Dubois C, Monnier N, Hanna A, Gkika D, Romestaing C, Noyer L, Flourakis M, Tessier N, Al-Mawla R, Chouabe C, Lefai E, Lunardi J, Hamilton S, Fauré J, Van Coppenolle F, Prevarskaya N. TRPV1 variants impair intracellular Ca<sup>2+</sup> signaling and may confer susceptibility to malignant hyperthermia. *Genet Med* 2019; 21:441-50.
- Ibarra M CA, Wu S, Murayama K, Minami N, Ichihara Y, Kikuchi H, Noguchi S, Hayashi YK, Ochiai R, Nishino I. Malignant hyperthermia in Japan: Mutation screening of the entire ryanodine receptor type 1 gene coding region by direct sequencing. *Anesthesiology* 2006; 104:1146-54.
- Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, Kozak-Ribbens G, Nivoche Y, Adnet P, Reyford H, Lunardi J. Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: Implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 2002; 97:1067-74.
- Mungunsukh O, Deuster P, Muldoon S, O'Connor F, Sambuughin N. Estimating prevalence of malignant hyperthermia susceptibility through population genomics data. *Br J Anaesth* 2019; 123:e461-3.
- Ording H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg* 1985; 64:700-4.
- Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:21.
- Miller DM, Daly C, Aboelsaad EM, Gardner L, Hobson SJ, Riasat K, Shepherd S, Robinson RL, Bilmen JG, Gupta PK, Shaw MA, Hopkins PM. Genetic epidemiology of malignant hyperthermia in the UK. *Br J Anaesth* 2018; 121:944-52.
- Biesecker LG, Dirksen RT, Girard T, Hopkins PM, Riazi S, Rosenberg H, Stowell K, Weber J. Genomic Screening for Malignant Hyperthermia Susceptibility. *Anesthesiology* 2020; 133:1277-82.



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

## ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

### ¿Son los iSGLT2 nuevos fármacos para la hipertensión arterial?

RAUL PARRA GARCES

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa

Ye N, Jardine MJ, Oshima M, Hockham C, Heerspink HJL, Agarawal R, Bakris G, Schutte AE, Arnott C, Chang TI, et al. Blood pressure effects of canagliflozin and clinical outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease: insights from the CREDENCE trial. *Circulation*. 2021; 143: 1735-749. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048740

El cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), expresado en los túbulos renales proximales, es responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa filtrada desde la luz de los túbulos. La canagliflozina es un inhibidor del SGLT2 (iSGLT2) activo por vía oral. Al inhibir al SGLT2, la canagliflozina hace que disminuya la reabsorción de la glucosa filtrada y reduce el umbral renal para la glucosa, con lo que aumenta la excreción urinaria de glucosa (EUG) y disminuye las concentraciones plasmáticas de glucosa independiente de la insulina en pacientes con diabetes tipo 2. El aumento de la EUG con la inhibición del SGLT2 se traduce también en diuresis osmótica, de forma que el efecto diurético hace que descienda la tensión arterial sistólica; además, el aumento de la EUG produce pérdida calórica y, por consiguiente, una reducción del peso, como se ha demostrado en estudios de pacientes con diabetes tipo 2 (1).

Un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, publicado recientemente en *Circulation* (3), ha demostrado que el tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) reduce significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares (incluyendo la insuficiencia cardiaca), y previene la progresión del daño renal en pacientes con o sin diabetes que estén recibiendo tratamiento médico óptimo (2). Este es el ensayo CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation*) donde se compara canagliflozina 100 mg/día contra placebo en eventos renales o cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía.

El artículo reciente publicado en *Circulation* incluye un análisis post hoc de los datos del estudio CREDENCE que examinó los efectos sobre la reducción de la tensión arterial de la canagliflozina

en el total de la muestra, así como en todos los subgrupos (3). Los pacientes que recibieron canagliflozina mostraron una reducción temprana y sostenida de la tensión arterial (TA) (-3.5 mmHg respecto a la basal); este hallazgo fue consistente en todos los subgrupos de pacientes, aunque de menor magnitud respecto a estudios previos. A pesar de que el resultado fue estadísticamente significativo, la reducción de TA en el ensayo CREDENCE se puede describir como “moderada”, lo que no justificaría completamente la reducción del 30% de las variables principales, y el 39% de reducción de insuficiencia cardiaca. De hecho, el análisis post hoc demostró que la reducción en los eventos era relativamente pequeña (3).

Sin embargo, hubo una interacción significativa entre la reducción de la tensión arterial sistólica (TAS) basal y el efecto de la canagliflozina sobre la insuficiencia cardiaca ( $p=0.04$ ). El hazard ratio (95% intervalo de confianza [IC]) para hospitalización asociada a insuficiencia cardiaca fue 0.52 (95% IC, 0.29–0.94) cuando la TAS basal fue <130 mmHg, 0.36 (95% IC, 0.19–0.66) para TAS de 130 a <140 mmHg, 0.58 (95% IC, 0.32–1.04) TAS de 140 a <150 mmHg, y 1.00 (95% IC, 0.65–1.54) para TAS  $\geq 150$  mmHg (3). El hecho de que no exista beneficio aparente de la canagliflozina en pacientes con la TA más alta parece contradictorio porque pacientes con la TA más alta tuvieron el doble de eventos que otros grupos, y por tanto sería esperable que fueran los que más se beneficiaran de esta terapia. No existe una explicación clara para este hallazgo, pero esta población es más probable que sea mayor, de raza negra, y en tratamiento con calcioantagonistas o beta-bloqueantes. Es posible que la falta de ajuste para estas variables confusoras no medidas, junto con la falta de adherencia a la medicación de estudio u otras re-

comendadas por el personal sanitario hayan jugado un papel adicional. Además, esta observación se realizó post hoc y de forma exploratoria.

Otro punto importante es que los cambios en la TA encontrados en el análisis de Ye et al (3) puedan reflejar simplemente la regresión a la media. La caída de las TA a las 3 semanas durante la terapia con canagliflozina en pacientes con la TA de base más alta fue de 11 mmHg, pero al mismo tiempo, la reducción de la TA en el grupo placebo fue de 7 mmHg. Por el contrario, la TA aumentó en ambos grupos de tratamiento para aquellos con una TA basal de <130 mmHg. Esto destaca la limitación de los análisis post hoc, por lo que un análisis pre-especificado con una monitorización ambulatoria de la TA basal de 24 horas hubiese sido más informativo.

Además, es importante destacar que el análisis basado en TA ambulatoria es probable que infraestime la contribución de la reducción de la TA por iSGLT2 al beneficio clínico total porque numerosos estudios observacionales han establecido la superioridad de la toma doméstica o la monitorización ambulatoria durante 24 horas, como predictores independientes de los eventos cardiovasculares, por encima de la toma única de la TA en la consulta (4, 5). Estos datos han llevado a que, desde diversas guías internacionales, se recomiende la monitorización de la TA fuera de la consulta como método más efectivo en el manejo de la hipertensión.

Existe evidencia creciente de los efectos de los iSGLT2 en la TA ambulatoria. En el estudio SACRA (*SGLT2 Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Combination Therapy in Patients With Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension*) (6), después de 12 semanas de tratamiento con

empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión nocturna no controlada, se logró una reducción de la TAS durante la noche, sin importar el grupo de edad (de 7.9 mmHg en pacientes <75 años y de 4.2 mmHg en ≥75 años; lo que corresponde con una reducción media en la TAS de 24 h de -11.0 y -8.7 mmHg) (6). La empagliflozina también redujo significativamente la TAS ambulatoria contra placebo después de 12 y 24 semanas de tratamiento en pacientes de raza negra con diabetes tipo 2 e HTA (-5.2 mmHg [95% IC, -9.2 a -1.2]; p=0.0117; y -8.4 mmHg [95% IC, -13.7 a -3.0]; p=0.0025, respectivamente) (7). Adicionalmente, un estudio con la dapagliflozina en la monitorización ambulatoria de TA demostró una reducción significativa de la TAS braquial (media±DE, -5.8±9.5 mmHg; versus placebo, media±DE, -0.1±8.7 mmHg; p=0.005) (8).

Se han comunicado reducciones significativas de la TA ambulatoria en pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con empagliflozina (estudio SACRA; después de la sustracción de

la reducción por placebo, -7.5 mmHg) (6), canagliflozina (estudio SHIFT-J [*Study of the beneficial effect of Canagliflozin on nocturnal home BP in Japanese T2DM patients*]) (4), luseogliflozina (estudio LUSCAR [*luseogliflozin on cardiovascular function*]) (11), y dapagliflozina (estudio Y-AIDA [*Yokohama Add-On Inhibitory Efficacy of Dapagliflozin on Albuminuria in Japanese Patients With Type 2 Diabetes*]) (12). No obstante, se necesitan estudios adicionales enfocados en identificar factores predictores de la respuesta a los efectos de reducción de la TA de los iSGLT2, y los efectos diferenciales de los agentes de esta clase sobre la TA de 24 h.

En el análisis del ensayo CREDENCE, el efecto hipotensor de la canagliflozina fue observado además en pacientes con hipertensión arterial resistente (3). Sin embargo, los pacientes tratados con antagonista de receptor de mineralocorticoides fueron excluidos de este ensayo. Ningún paciente en el estudio SACRA fue tratado con antagonistas del receptor de mineralocorticoides, que actualmente se

considera la piedra angular del tratamiento de la hipertensión resistente. Al igual que los iSGLT2, los antagonistas del receptor de mineralocorticoides poseen no solo acción diurética, sino que además proporcionan protección vascular y efecto inhibidor simpático (9). Reducciones en la TAS ambulatoria con iSGLT2 en los estudios que incluyeron pacientes con los niveles de TA basal más altos parecen ser similares a los de espironolactona en el estudio PATHWAY-2 de pacientes con HTA resistente (diferencia de -8.7 mmHg versus placebo) (10). Además, los iSGLT2 parecen mejorar el perfil de efectos adversos respecto a los antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

Un aspecto único del ensayo CREDENCE es la inclusión de pacientes con HTA resistente. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para determinar el papel de los iSGLT2 en la optimización del control de TA y la reducción de resultados cardiovasculares en pacientes con HTA resistente con o sin diabetes.

## REFERENCIAS

- Rosenberg H, Sambuughin N, Riazi S, Dirksen R. Malignant Hyperthermia Su1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Invokana. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884006/FT\\_113884006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884006/FT_113884006.html)
- Kario K, Ferdinand KC, O'Keefe JH. Control of 24-hour blood pressure with SGLT2 inhibitors to prevent cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020; 63: 249-62. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.003
- Ye N, Jardine MJ, Oshima M, Hockham C, Heerspink HJL, Agarawal R, Bakris G, Schutte AE, Arnott C, Chang TI, et al. Blood pressure effects of canagliflozin and clinical outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease: insights from the CREDENCE trial. *Circulation*. 2021; 143: 1735-49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048740
- Kario K, Hoshida S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T, Abe H, Katsuya T, Fujita Y, Okazaki O, et al; JAMP Study Group. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: practitioner-based nationwide JAMP study. *Circulation*. 2020; 142: 1810-1820. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049730
- Kario K, Shimbo D, Hoshida S, Wang JG, Asayama K, Ohkubo T, Imai Y, McManus RJ, Kollias A, Niiranen TJ, et al. Emergence of home blood pressure-guided management of hypertension based on global evidence. *Hypertension*. 2019; 74: 229-36. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12630
- Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, Uchiyama K, Nijima Y, Katsuya T, Urata H, et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, placebo-controlled SACRA study. *Circulation*. 2019; 139: 2089-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076
- Ferdinand KC, Izzo JL, Lee J, Meng L, George J, Salsali A, Seman L. Anti-hyperglycemic and blood pressure effects of empagliflozin in Black patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Circulation*. 2019; 139: 2098-109. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036568
- Papadopoulou E, Loutradis C, Tzatzagou G, Kotsa K, Zografou I, Minopoulou I, Theodorakopoulou MP, Tsapas A, Karagiannis A, Sarafidis P. Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hypertens*. 2021; 39: 749-58. doi: 10.1097/HJH.0000000000002690
- Raheja P, Price A, Wang Z, Arbiq D, Adams-Huet B, Auchus RJ, Vongpatanasin W. Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients. *Hypertension*. 2012; 60: 319-25. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194787
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, et al; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015; 386: 2059-68. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3
- Kario K, Okada K, Murata M, Suzuki D, Yamagiwa K, Abe Y, Usui I, Tsuchiya N, Iwashita C, Harada N, et al. Effects of luseogliflozin on arterial properties in patients with type 2 diabetes mellitus: the multicenter, exploratory LUSCAR study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020; 22: 1585-93. doi: 10.1111/jch.13988
- Kinguchi S, Wakui H, Ito Y, Kondo Y, Azushima K, Osada U, Yamakawa T, Iwamoto T, Yutoh J, Misumi T, et al. Improved home BP profile with dapagliflozin is associated with amelioration of albuminuria in Japanese patients with diabetic nephropathy: the Yokohama Add-On Inhibitory Efficacy of Dapagliflozin on Albuminuria in Japanese Patients With Type 2 Diabetes study (Y-AIDA study). *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18: 110. doi:10.1186/s12933-019-0912-3



"Los ensayos clínicos suponen un ahorro importante en medicamentos para los centros sanitarios".

## VACUNAS COVID-19

### **Recomendaciones conjuntas de la EMA y el ECDC sobre vacunación heteróloga frente a la COVID-19**

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 9 de diciembre de 2021

Referencia: MUH, 16/2021

- **Avalan las pautas de vacunación heterólogas, tanto en la vacunación primaria como en la administración de una dosis de refuerzo en pacientes que han completado una pauta inicial de vacunación**
- **Estas recomendaciones pretenden ayudar en la toma de decisiones para el despliegue de la vacunación a nivel nacional de forma que se vacunen y alcancen la protección frente a la enfermedad el máximo número posible de ciudadanos de la Unión Europea**

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés) han publicado recomendaciones sobre el uso de vacunas diferentes, lo que se conoce como vacunación heteróloga, tanto en las primeras administraciones de las vacunas, como en la administración de las dosis de refuerzo (booster).

Estas recomendaciones, que se detallan más abajo, pretenden ayudar en la toma de decisiones para el despliegue de la vacunación a nivel nacional de forma que se vacunen y alcancen la protección frente a la enfermedad el máximo número posible de ciudadanos de la Unión Europea en el menor espacio de tiempo. En un momento en el que el número de infecciones y las tasas de hospitalización crecen en Europa, las vacunas son una herramienta valiosa para prevenir la enfermedad grave y el número de hospitalizaciones, siendo las cifras de hospitalización y mortalidad más bajas, precisamente, en aquellos países con las tasas de vacunación más altas.

Las recomendaciones han tenido en cuenta que cada vez son más las evidencias de estudios clínicos y datos en vida real sobre esta utilización de vacunas diferentes, tanto en la administración inicial de una pauta de vacuna (lo que se conoce como vacunación heteróloga primaria) como en la tercera dosis de refuerzo tres a seis meses después de la administración inicial de una pauta de vacuna (refuerzo o boosting heterólogo). La EMA y el ECDC han revisado estas evidencias en colaboración con EMA Task Force (ETF), grupo de expertos en el que participan los técnicos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), para establecer sus recomendaciones técnicas y consejos

sobre vacunación heteróloga contra la COVID-19.

La evidencia sugiere que la combinación de vacunas basadas en vectores virales y vacunas de ARNm produce unos buenos niveles de anticuerpos frente al virus de la COVID-19 (SARS-CoV-2) y una respuesta celular T mayor que cuando se utiliza la misma vacuna, ya sea en la vacunación primaria o en la de refuerzo. Lo regímenes heterólogos son por lo general, bien tolerados.

El uso de vacunas basadas en vectores virales como segunda dosis en una vacunación primaria o el uso de dos vacunas de ARNm diferentes están menos estudiados.

Por lo tanto, y en tanto se genera mayor evidencia sobre la seguridad a largo plazo, la duración de la inmunidad o la efectividad, el uso de regímenes heterólogos puede proporcionar flexibilidad en términos de opciones de vacunación, especialmente para reducir el impacto sobre el despliegue de las campañas de vacunación si una vacuna no estuviera disponible por cualquier motivo.

La EMA y el ECDC han establecido las siguientes recomendaciones técnicas y consejos tras el análisis de la evidencia disponible. Ambos organismos publicarán en breve una revisión detallada de la literatura científica que apoya sus recomendaciones.

#### **Consideraciones sobre la vacunación heteróloga primaria**

- La evidencia disponible actualmente apunta de manera consistente a una tolerabilidad aceptable y respuesta inmune incrementada con el régimen de vacuna de vector viral/vacuna de ARNm frente al régimen homólogo de vacuna de vector viral.

- Algunos estudios han informado sobre una mayor reactogenicidad (por ejemplo, dolor, fiebre, cefalea o cansancio) de la vacunación heteróloga pero los resultados no son consistentes. Con respecto a otras reacciones adversas poco frecuentes, los datos son insuficientes para extraer conclusiones.
- En relación a la inmunogenicidad, los estudios son consistentes en mostrar que el régimen heterólogo es capaz de inducir una respuesta inmune significativamente aumentada, incluyendo respuesta de células B de memoria, en comparación con un régimen homólogo de vacuna de vector viral. A veces se observa un ligero aumento en las respuestas humorales con respecto a la vacunación homóloga con ARNm, pero no de manera consistente, lo que respalda en general una respuesta de anticuerpos similar.
- El aumento de la inmunogenicidad parece ser consistente con el incremento de la efectividad contra la infección sintomática del SARS-CoV-2 del régimen heterólogo de vacuna de vector/ARNm en comparación con la inmunización homóloga con vacuna de vector viral, basado en varios estudios observacionales de buena calidad.
- Hay evidencia preliminar pero consistente de que el régimen heterólogo es capaz de inducir una amplia gama de respuestas inmunitarias, con una mejor reactividad cruzada humoral y mediada por células contra diversas variantes de preocupación, lo que se traduciría en una mayor efectividad según los estudios disponibles hasta este momento.

- En general, los datos presentados apoyan el uso de esquemas mixtos de vacuna de vector viral/ARNm. Basándose en la evidencia analizada hasta ahora y en el conocimiento clínico existente, administrar una segunda dosis de la vacuna de ARNm a quienes han recibido una dosis única de una vacuna basada en un vector viral es una estrategia de vacunación que es beneficiosa desde una perspectiva inmunológica con un impacto positivo en el nivel alcanzado de protección contra la infección y la enfermedad. Hay menos evidencia sobre los regímenes de vacunación heterólogos en vacunados con vacunas ARNm, pero es suficiente para indicar que este enfoque también puede usarse cuando se necesita flexibilidad o aceleración en las campañas de vacunación. Los datos de seguridad después de regímenes heterólogo de vacunas ARNm se están investigando para determinar si existe un mayor riesgo de miocarditis.
- Se puede considerar la administración de una vacuna basada en un vector adenoviral como segunda dosis después de una vacuna de ARNm si hay problemas con la disponibilidad de vacunas de ARNm pero, según los limitados datos disponibles, podría ser una estrategia menos ventajosa desde un punto de vista inmunológico que la secuencia contraria.
- Los datos de protección a largo plazo después de la vacunación primaria heteróloga u homóloga son limitados, pero algunos estudios sugieren una disminución de la protección contra la enfermedad grave a partir de los seis meses posteriores a la vacunación heteróloga. Algunos de estos estudios muestran también que la disminución de la eficacia es mayor y más rápida para Vaxzevria que para otros regímenes y que la disminución es, en general, más rápida entre las personas mayores frágiles y las personas con comorbilidades.
- Se necesitan más estudios para investigar el uso de regímenes heterólogos en individuos inmunosuprimidos.

#### **Consideraciones sobre la vacunación heteróloga de refuerzo**

- La evidencia disponible hasta ahora con las vacunas autorizadas indica que una dosis de refuerzo

heteróloga parece igual o mejor en términos de respuesta inmune que una dosis de refuerzo homóloga. Entre las combinaciones, el refuerzo con una vacuna de ARNm después de una vacunación primaria con vacunas basadas en vectores virales es más inmunogénico que a la inversa. Además, el perfil de seguridad de las combinaciones de refuerzo heterólogas y homólogas sigue siendo comparable según los datos disponibles.

- Por tanto, la estrategia de vacunación de refuerzo heteróloga es una alternativa, por ejemplo, para mejorar la protección que se consigue con algunas vacunas o para permitir mayor flexibilidad en caso de problemas de aceptación de la vacuna, suministro o disponibilidad. A pesar de que las recomendaciones actuales son administrar la dosis de refuerzo preferiblemente después de seis meses, los datos actualmente disponibles respaldan la administración segura y eficaz de una dosis de recuerdo tan pronto como a los tres meses de la finalización de la vacunación primaria si desde una perspectiva de salud pública fuera deseable.
- Los datos de seguridad son limitados pero tranquilizadores con respecto a la reactogenicidad a corto plazo para cualquier combinación de refuerzo. Una dosis de refuerzo heteróloga de vacunas basadas en vectores virales o Spikevax tiende a producir más eventos adversos relacionados con la reactogenicidad local o sistémica. Los estudios observacionales a gran escala que se llevan a cabo proporcionarán evidencia adicional con respecto a la aparición de eventos adversos raros, como la miocarditis, tanto con pautas de refuerzo homólogas o heterólogas.
- Si bien se esperaría que una mayor respuesta inmune se traduzca en una mayor protección contra la infección y el desarrollo de enfermedad, incluso frente a diferentes variantes de preocupación, dada la ausencia de variables subrogadas bien establecidas de protección, no se puede definir con precisión en este momento hasta qué punto tal mejora de la inmunogenicidad se traduciría en una eficacia mayor. Sin embargo, los datos de efectividad que se van conociendo muestran una mayor protección contra la enfermedad sintomática después de un refuerzo heterólogo con una vacuna de ARNm durante la propa-

gación de la variante delta.

- La administración de dosis de refuerzo, ya sean homólogas o heterólogas, debe tener en cuenta la disminución de la protección a lo largo del tiempo y el intervalo óptimo para una respuesta inmunitaria eficaz.

#### **Otras medidas de protección**

- La EMA y el ECDC llaman la atención sobre el hecho de que, incluso en personas vacunadas, hay otras medidas –como el distanciamiento social, una ventilación adecuada en espacios cerrados, el mantenimiento de las medidas de higiene respiratoria y de manos, el uso adecuado de mascarillas y quedarse en casa cuando uno está enfermo – que siguen siendo un pilar importante de nuestra respuesta a la COVID-19, especialmente en un momento en el que variantes como la delta siguen extendiéndose o surgen nuevas como ómicron.
- Si bien las vacunas son muy importantes para prevenir la hospitalización y la mortalidad, y hasta ahora han ofrecido protección contra todas las variantes, no pueden prevenir la enfermedad en todos los casos. Para evitar un resurgimiento de casos, la EMA y el ECDC instan a la ciudadanía a seguir los consejos a nivel nacional y europeo para protegerse a sí mismos y a la comunidad en general.

#### **Más información disponible en las siguientes páginas web:**

<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>

<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/prevention-and-control/vaccines>

<https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#uptake-tab>

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19>

<https://vaccination-info.eu/en>

## Actualización sobre el riesgo de miocarditis y pericarditis con las vacunas de ARNm frente a la COVID-19

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 9 de diciembre de 2021

Referencia: MUH (FV), 19/2021

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) ha evaluado datos recientes procedentes de estudios epidemiológicos en relación al riesgo ya conocido de miocarditis y pericarditis, tras la administración de las vacunas de ARNm, Comirnaty (BioNTech/Pfizer) y Spikevax (Moderna)
- El resultado de esta evaluación ha estimado que la incidencia global de ambas afecciones es de hasta 10 por 100.000 personas vacunadas, lo que corresponde a una frecuencia muy rara
- Los datos disponibles confirman que estos cuadros son más frecuentes en varones jóvenes, después de recibir la segunda dosis de estas vacunas y en los 14 días siguientes a la vacunación. La evolución clínica es similar a los cuadros de miocarditis y pericarditis que aparecen por otras causas, generalmente de buena evolución

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) ha evaluado datos recientes en relación al riesgo de miocarditis y pericarditis, tras la administración de las vacunas de ARNm, Comirnaty (BioNTech/Pfizer) y Spikevax (Moderna) que proporcionan información adicional a la ya existente (ver las notas de seguridad MUH (FV), 9/2021 de 11 de junio, MUH (FV) 11/2021 de 9 de julio y MUH (FV) 17/2021 de 7 de octubre). Estas dos entidades son reacciones adversas ya identificadas y descritas en la ficha técnica y el prospecto de Comirnaty y Spikevax.

La última evaluación realizada por el PRAC incluye los resultados de dos grandes estudios observacionales de ámbito europeo, un estudio de casos y controles realizado con datos del Sistema Nacional de Salud de Francia (Epi-Phare) (1) y un estudio de cohortes realizado con datos de registros nórdicos (2). En base a la revisión de los datos disponibles, el PRAC estima que la frecuencia global de estas afecciones es muy rara, es decir de hasta 10 casos por 100.000 personas vacunadas.

El incremento de riesgo de miocarditis tras la vacunación es mayor en varones jóvenes (30 años de edad o menos). Estos dos estudios aportan datos sobre el exceso de riesgo de miocarditis en este grupo de población tras recibir la segunda dosis.

Los resultados del estudio francés estiman que, en los siete días posteriores a la administración de la segunda dosis, el exceso de riesgo en varones de entre 12 y 29 años sería de alrededor de tres casos adicionales de miocarditis por 100.000 vacunados con Comirnaty y de 13 casos adicionales por 100.000 vacunados con Spikevax, respecto a los casos que se encontrarían en una población similar en cuanto

al sexo y la edad de personas no vacunadas.

En el estudio nórdico, en los 28 días posteriores a la administración de la segunda dosis, el exceso de riesgo en varones de 16 a 24 años se estima en 6 casos adicionales de miocarditis por 100.000 vacunados con Comirnaty, y de 19 casos adicionales por 100.000 vacunados con Spikevax, respecto a los casos que se encontrarían en una población similar en cuanto a sexo y edad de personas no vacunadas. El riesgo observado de pericarditis es considerablemente menor para todos los grupos de edad y sexo.

Por tanto, los resultados de los estudios epidemiológicos son consistentes con la información ya existente y confirman las hipótesis establecidas previamente en base a la evaluación de los casos de miocarditis y/o pericarditis procedentes de los programas de notificación espontánea de acontecimientos adversos tras la vacunación (3).

En base a los resultados de estos estudios y al resto de información disponible, se mantienen las conclusiones y recomendaciones emitidas hasta el momento en las notas de seguridad mencionadas anteriormente, y las fichas técnicas y prospectos de estas dos vacunas se actualizarán para incluir la información derivada de los estudios.

El balance beneficio/riesgo de Comirnaty y Spikevax se mantiene favorable, considerando la alta eficacia de estas vacunas en prevenir hospitalizaciones y muertes por COVID-19 y la baja frecuencia de aparición de estos cuadros, de curso generalmente benigno.

### Información para profesionales sanitarios

- La miocarditis y/o pericarditis pueden presentarse muy raramente

tras la administración de las vacunas frente a COVID-19 de ARNm (Comirnaty, Spikevax), siendo más frecuente en varones jóvenes en los 14 días siguientes de recibir la segunda dosis.

- Se recomienda informar a las personas vacunadas sobre los posibles síntomas que pudiesen aparecer. En caso de identificar un posible caso de miocarditis o pericarditis, consultar con un cardiólogo sobre el manejo y tratamiento más adecuado.
- Se recomienda notificar cualquier acontecimiento de miocarditis/pericarditis en relación temporal con la administración de la vacuna (ver más abajo).

### Información para la ciudadanía

- Después de la administración de las vacunas Comirnaty (BioNTech/Pfizer) o Spikevax (Moderna) puede aparecer, con una probabilidad muy baja, miocarditis (inflamación del músculo cardíaco) o pericarditis (inflamación de la membrana que rodea el corazón).
- Se ha observado que es más frecuente en varones jóvenes, después de la segunda dosis de estas vacunas y durante los 14 días posteriores a la vacunación.
- La miocarditis y la pericarditis son enfermedades que se presentan con cierta frecuencia en la población independientemente de la vacunación y su curso es habitualmente benigno.
- Acuda al médico para una valoración clínica si en los días siguientes a recibir la vacuna apareciese dificultad para respirar, palpitaciones que pueden acompañarse de ritmo cardíaco irregular y dolor en el pecho.

Se recuerda la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves o desconocidos en relación

con la administración de vacunas frente a la COVID-19 al Centro Autonómico de Farmacovigilancia

correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## REFERENCIAS

1- Asociación entre las vacunas de ARN mensajero frente a la COVID-19 y la aparición de miocarditis y pericarditis en personas de 12 a 50 años en Francia; estudio basado en datos del Sistema Nacional de Salud: <https://www.epi-phare.fr/rap-ports-detudes-et-publications/>

2- Estudio aún no publicado en el momento de elaboración de esta nota de seguridad.

3- Hasta el 30 de noviembre de 2021, se han registrado en España 229 notificaciones de miocarditis y/o pericarditis tras la administración de Comirnaty y 80 notificaciones tras la administración de Spikevax. A esa misma fecha, se habían administrado en España más de 51 y 9 millones de dosis respectivamente.

# La EMA recomienda la autorización de la quinta vacuna frente a la COVID-19

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 20 de diciembre de 2021

Referencia: AEMPS, 36/2021

- La vacuna desarrollada por Novavax previene la enfermedad causada por SARS-CoV-2 en personas a partir de 18 años y es la primera basada en una plataforma de proteínas recombinantes
- La Comisión Europea ahora otorgará la autorización de comercialización condicional para que pueda distribuirse en todos los Estados miembros de la UE
- Las reacciones adversas observadas en el ensayo clínico, en el que participaron 45.000 personas, fueron generalmente leves o moderadas y desaparecieron un par de días tras la vacunación

La Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) ha recomendado que se otorgue una autorización de comercialización condicional a la vacuna frente a la COVID-19 desarrollada por Novavax. Nuvaxovid, el nombre comercial de este medicamento, previene la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 en personas a partir de los 18 años y es la quinta vacuna que recibe el visto bueno de los reguladores europeos, tras las impulsadas por BioNTech y Pfizer, Moderna, AstraZeneca y Janssen.

Nuvaxovid es la primera vacuna aprobada que utiliza una plataforma diferente, ya que está basada en proteínas recombinantes. Se trata de una tecnología sobre la que existe abundante evidencia científica sobre su seguridad y mucha experiencia en programas de vacunación de calendario.

Esta vacuna comenzó la evaluación científica el pasado 3 de febrero y el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la EMA, formado por expertos de las autoridades competentes de los diferentes Estados miembros de la UE, entre ellos la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha completado hoy esta evaluación, concluyendo por consenso que dispone de datos suficientemente sólidos sobre su calidad, seguridad y eficacia, es decir, que el balance beneficio-riesgo es positivo.

La Comisión Europea (CE) será ahora la responsable de otorgar la autorización de comercialización condicional para que esta vacuna pueda distribuirse en todos los Estados miembro de la UE, como sucede con el resto de medicamentos autorizados por procedimiento centralizado.

### Un ensayo clínico con más de 45.000 participantes

Los dos ensayos clínicos de Nuvaxovid, en los que participaron más de 45.000 personas, se realizaron con el diseño doble-ciego, en el que se administra la vacuna o un placebo enmascarados de manera que se impida su identificación a simple vista.

El primer estudio, llevado a cabo en México y Estados Unidos, mostró una reducción del 90,4% en el número de casos sintomáticos por COVID-19 después de siete días desde la segunda dosis en personas que recibieron esta vacuna (14 casos de 17.312 personas), en comparación con las personas que recibieron placebo (63 de 8.140 personas), lo que se traduce en una eficacia del 90,4% en este estudio.

El segundo ensayo, realizado en el Reino Unido, también mostró una reducción similar en el número de casos sintomáticos en personas que recibieron Nuvaxovid (10 casos de 7.020 personas), en comparación con las que se les administró placebo (96 de 7.019 personas); en este estudio, la eficacia de la vacuna fue del 89,7%.

En conjunto, los resultados de los dos ensayos muestran una eficacia de alrededor del 90%. Cuando los estudios estaban en curso, las cepas que circulaban eran la cepa original de SARS-CoV-2 y algunas de las variantes preocupantes, como alpha y beta.

Actualmente, los datos existentes sobre la eficacia de Nuvaxovid frente a otras variantes de interés, incluida ómicron, son limitados.

Las reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos fueron generalmente leves o moderadas y desaparecieron un par de días tras la vacunación. Las más comunes fueron sensibilidad o dolor en el lugar de la inyección, cansancio, dolor muscular, dolor de cabeza, malestar general, dolor en las articulaciones y náuseas o vómitos.

La seguridad y eficacia de esta vacuna se monitoriza entre todos los Estados miembros, a través del sistema de farmacovigilancia y los estudios adicionales que realizará la compañía y las autoridades europeas.

### Disponibilidad y uso de la vacuna

Nuvaxovid se encuentra entre las vacunas para las que la Unión Europea ha firmado contratos de compra anticipada y, en este contexto, existen más de dos millones de dosis comprometidas por España para las que la compañía tiene que comunicar las entregas.

En todo caso, y junto al resto de vacunas disponibles, corresponde a las

autoridades de Salud Pública determinar el eventual uso que pudiera tener

Nuvaxovid en el despliegue de la campaña de vacunación para la COVID-19.

## FARMACOVIGILANCIA

### ***Aflibert (Eylea) solución para inyección intravítrea: mayor riesgo de aumento de la presión intraocular con la jeringa precargada***

La solución inyectable de aflibert 40 mg/ml está disponible en jeringa precargada y en vial. Se han notificado más frecuentemente (aproximadamente siete veces más) casos de aumento de la presión intraocular con la administración de aflibert en jeringa precargada, que con la administración a través de la jeringa Luer-lock de la solución inyectable en vial. Se sospecha que la manipulación incorrecta durante la preparación e inyección es la causa más probable del aumento de presión intraocular con la jeringa precargada. Este medicamento debe ser administrado únicamente por médicos cualificados, con experiencia en la adminis-

tración de inyecciones intravítreas y que estén familiarizados con el manejo de esta presentación. La manipulación correcta de la jeringa precargada y la formación de los profesionales que la llevan a cabo, son fundamentales para minimizar este riesgo. Se recuerda que es necesario:

- Utilizar una aguja de inyección de 30 G x ½ pulgada (1,27 cm)
- Comprobar siempre que se ha eliminado el exceso de volumen/burbujas de aire en la jeringa precargada antes de su uso: la base de la cúpula del émbolo (no la punta de la cúpula) debe estar alineada con

la línea negra de dosificación de la jeringa

- Presionar cuidadosamente el vástago del émbolo
- Administrar la dosis exacta recomendada y no inyectar ningún volumen residual, ya que un mayor volumen de inyección puede provocar un aumento de la presión intraocular clínicamente relevante

Se deberá evaluar la visión del paciente y controlar la presión intraocular inmediatamente después de realizar la inyección intravítrea.

### ***Fentanilo para administración intranasal: trastornos respiratorios relacionados con el sueño, potencial de abuso y sobredosis***

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño tales como apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El riesgo de ACS aumenta con la dosis. En pacientes que presentan ACS se debe valorar una disminución de la dosis de opioides.

El uso repetido de fentanilo para administración intranasal puede causar trastorno por uso de opioides (TUO). El abuso o el uso indebido intencional de este principio activo pueden dar

lugar a sobredosis y muerte. El riesgo de desarrollo de TUO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores y en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de la salud mental (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad). Los pacientes requerirán seguimiento para identificar signos de conducta de búsqueda de sustancias (p. ej., solicitud demasiado temprana de

renovación de recetas). Esto incluye la revisión de los opioides y fármacos psicoactivos (como benzodiazepinas) concomitantes. En los pacientes que presenten signos y síntomas de TUO se recomienda consultar a un especialista en adicciones.

Se han observado casos de respiración de Cheyne-Stokes en caso de sobredosis de fentanilo, en particular en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca.

### ***Sulfametoxazol/trimetoprim: síndrome de distrés respiratorio agudo y linfocitosis hemofagocítica***

Se han notificado muy raramente casos graves de toxicidad respiratoria durante el tratamiento, que pueden progresar a síndrome de distrés respiratorio agudo. La aparición de tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, son síntomas iniciales de esta condición. Si se dan estas circunstancias, se deberá interrumpir la administración de este

medicamento y comenzar el tratamiento apropiado.

También se han notificado muy raramente casos de linfocitosis hemofagocítica (LHH) durante el tratamiento. La LHH es una condición que puede ser mortal, en la cual se produce una activación patológica del sistema inmune, caracterizada por signos y síntomas de una inflamación sistémica

excesiva (por ejemplo, fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, disminución de niveles de fibrinógeno, ferritina sérica elevada, diversas citopenias y hemofagocitosis). Se deberá evaluar de manera inmediata a aquellos pacientes que presenten estas manifestaciones e interrumpir el tratamiento si se confirma el diagnóstico de LHH.

## Tramadol y síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico en pacientes que recibían tramadol solo o en combinación con otros agentes serotoninérgicos. Si la administración concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificada, se recomienda

una observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio de la terapia y durante los aumentos de dosis. Los síntomas del síndrome serotoninérgico incluyen cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y síntomas gastroin-

testinales. Si se sospecha este síndrome, se deberá valorar una reducción de la dosis o una interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas. La retirada de los fármacos serotoninérgicos normalmente supone una mejora rápida.

## Riesgos y precauciones con la fenitoína

### Mujeres en edad fértil

Fenitoína puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a fenitoína puede aumentar los riesgos de anomalías congénitas graves y otros resultados adversos del desarrollo. No se debe utilizar en mujeres en edad fértil a menos que se considere que el beneficio supera los riesgos tras una cuidadosa consideración de otras opciones de tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con fenitoína en una mujer en edad fértil, se debe considerar la realización de pruebas de embarazo y la mujer debe estar plenamente informada del riesgo potencial para el feto si se expone a fenitoína durante el embarazo. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre la necesidad de consultar a su médico tan pronto como estén planeando un embarazo, para considerar el cambio a tratamientos alternativos antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción. Si, según una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios, no hay una opción de tratamiento alternativa adecuada y se continúa este tratamiento, se debe utilizar la dosis efectiva más baja de fenitoína. Se debe aconsejar a las mujeres que contacten con su médico inmediatamente si se quedan embarazadas o piensan que pueden estar embarazadas y están en tratamiento con fenitoína.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante un mes después de suspender el tratamiento. Debido a la inducción enzimá-

tica, este fármaco puede dar lugar a un fallo en el efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales, por lo tanto, se debe aconsejar el uso de otros métodos anticonceptivos efectivos.

En seres humanos, la exposición a fenitoína durante el embarazo se relaciona con una frecuencia de anomalías graves de dos a tres veces mayor que la de la población general, cuya frecuencia es del 2-3 %. Se han notificado anomalías, como hendiduras bucofaciales, anomalías cardíacas, anomalías craneofaciales, hipoplasia de uñas y dedos, y anomalías del crecimiento (incluida la microcefalia y el retraso del crecimiento intrauterino), ya sea individualmente o como parte del síndrome hidantoínico fetal, entre los niños nacidos de mujeres con epilepsia que recibieron fenitoína durante el embarazo. Asimismo se han notificado trastornos del desarrollo neurológico en niños nacidos de mujeres con epilepsia que recibieron fenitoína en monoterapia o en combinación con otros antiepilépticos durante el embarazo. Los estudios publicados en relación a los trastornos del desarrollo neurológico no son concluyentes, pero no se puede excluir el riesgo. Los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a fenitoína durante el embarazo son contradictorios y no se puede excluir un riesgo.

### Metabolismo del CYP2C9

Fenitoína es metabolizada por la enzima CYP450 CYP2C9. Los pacientes que son portadores de las variantes de función disminuida CYP2C9\*2 o CYP2C9\*3 (metabolizadores inter-

medios o lentos de los sustratos del CYP2C9) pueden tener riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína y toxicidad posterior. En pacientes que se sabe que son portadores de los alelos de función disminuida CYP2C9\*2 o \*3, se recomienda una estrecha vigilancia de la respuesta clínica y puede ser necesario vigilar las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Los estudios de casos y controles de asociación del genoma completo en pacientes taiwaneses, japoneses, malasios y tailandeses han identificado un aumento del riesgo de reacciones adversas cutáneas graves en portadores de la variante de función disminuida CYP2C9\*3.

### Interacciones

La administración concomitante de fenitoína y valproato se ha relacionado con un aumento del riesgo de hiperamoniamia relacionada con valproato. Se debe vigilar a los pacientes tratados concomitantemente con estos dos medicamentos para detectar signos y síntomas de hiperamoniamia.

Se añaden los siguientes medicamentos a la lista de aquellos cuyos niveles séricos y/o efectos pueden verse reducidos por fenitoína: anticoagulantes orales (por ejemplo, rivaroxabán, dabigatrán, apixabán y edoxabán), lacosamida y ticagrelor.

Adicionalmente se ha añadido aplasia pura de la serie roja como posible reacción adversa a fenitoína.

## Carbamazepina: riesgos durante el embarazo

### Embarazo: riesgos relacionados con los medicamentos antiepilépticos en general:

Todas las mujeres en edad fértil que estén recibiendo tratamiento con antiepilépticos, y especialmente aquellas que estén embarazadas o tengan intención de quedarse embarazadas, deberán recibir asesoramiento médico especializado sobre los posibles riesgos para el feto, derivados tanto de las crisis como del tratamiento antiepiléptico. Debe evitarse la interrupción repentina del tratamiento con un fármaco antiepiléptico, ya que ello puede provocar crisis con consecuencias graves para la mujer y para el feto.

Siempre que sea posible, se prefiere la monoterapia para tratar la epilepsia durante el embarazo, ya que el tratamiento con varios fármacos antiepilépticos podría asociarse a un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de la combinación de fármacos antiepilépticos.

### Riesgos relacionados con carbamazepina:

La carbamazepina atraviesa la placenta y la exposición prenatal puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas y producir otros efectos adversos durante el desarrollo. La frecuencia de malformaciones importantes se estima entre 2 y 3 veces más que la de la población general, en la que la frecuencia es del 2 al 3%.

Las malformaciones notificadas en la descendencia de mujeres que utilizaron carbamazepina durante el embarazo incluyen defectos del tubo neural (espina bifida); defectos craneofaciales, como labio leporino o fisura palatina; malformaciones cardiovasculares; hipospadias; hipoplasia de los dedos y otras anomalías que afectan a varios

sistemas corporales. Se recomienda una vigilancia prenatal especializada para su detección. Asimismo, se han notificado trastornos del desarrollo neurológico en niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron carbamazepina, sola o en combinación con otros fármacos antiepilépticos durante el embarazo; aunque los resultados de los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a carbamazepina durante el embarazo son contradictorios, no puede descartarse este riesgo.

La carbamazepina no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que se considere que el beneficio es superior a los riesgos tras una cuidadosa consideración de las opciones de tratamiento alternativas adecuadas. La mujer debe estar plenamente informada y comprender los riesgos asociados al uso de carbamazepina durante el embarazo.

El riesgo de malformaciones con carbamazepina es dosis-dependiente. Si tras una cuidadosa evaluación de los riesgos y los beneficios no hay una opción de tratamiento alternativa adecuada y se continúa el tratamiento con carbamazepina, se debe utilizar en monoterapia y a la dosis mínima eficaz, vigilando los niveles plasmáticos. La concentración plasmática podría mantenerse en el tramo inferior del intervalo terapéutico, de 4 a 12 microgramos/ml si las crisis están controladas.

Se ha notificado que algunos fármacos antiepilépticos, como la carbamazepina, disminuyen los niveles séricos de ácido fólico. Esta deficiencia podría contribuir a una mayor incidencia de defectos congénitos en la descendencia de las mujeres epilépticas tratadas. Se recomienda la administración de suplementos de ácido fólico antes y durante el embarazo. Para prevenir los trastornos hemorrágicos en la descen-

dencia, también se ha recomendado administrar vitamina K1 a la madre durante las últimas semanas de embarazo, así como al recién nacido.

Si una mujer tiene previsto quedarse embarazada, se debe hacer todo lo posible por cambiar a otro tratamiento adecuado antes de la concepción y antes de dejar de usar anticonceptivos. Si una mujer se queda embarazada mientras toma carbamazepina, debe ser remitida a un especialista para que reevalúe el tratamiento con carbamazepina y considere otras opciones de tratamiento.

### Mujeres en edad fértil

La carbamazepina no debe utilizarse en mujeres en edad fértil, a menos que se considere que el posible beneficio es superior a los riesgos tras una cuidadosa consideración de las alternativas terapéuticas. La mujer debe estar plenamente informada y comprender el riesgo de posibles daños para el feto si toma carbamazepina durante el embarazo y, por tanto, la importancia de planificar el embarazo. Antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina, se debe considerar la realización de pruebas de embarazo.

En caso de que se inicie el tratamiento con carbamazepina, la mujer debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante dos semanas después de suspenderlo. **Debido a la inducción enzimática, la carbamazepina puede provocar un fallo del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe asesorar a la mujer sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces.** Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz o dos métodos anticonceptivos complementarios, uno de los cuales debe ser un método de barrera.



*"La medicina de precisión mejora la supervivencia en pacientes con cáncer refractario sin incrementar los gastos".*

## ERRORES DE MEDICACION

### *Rivastigmina 2 mg/ml solución oral*

#### Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria, de un error de medicación originado en la etapa de administración por el paciente, con el medicamento Exelon® (rivastigmina) 2 mg/ml solución oral, debido a que la jeringa oral dosificadora se encuentra graduada en miligramos, mientras que la prescripción en el módulo único de prescripción está definida en mililitros.

El caso fue el siguiente:

**Paciente en tratamiento con rivastigmina 2 mg/ml solución oral. El geriatra prescribe 1,5 ml cada 12 horas, lo que corresponde a 3 mg**

**cada 12 horas. Por error, al estar la jeringa oral graduada en miligramos y no en mililitros, al paciente se le administra 1,5 mg cada 12 horas, produciéndose por tanto una infradosificación que puede dar lugar a una disminución de la eficacia del tratamiento.**

#### Recomendaciones

- ▶ Valorar antes de prescribir el medicamento si el paciente presenta alguna dificultad para cumplir la pauta de administración asegurándose de que ha entendido correctamente como cargar en la jeringa oral la dosis que le corresponde.
- ▶ Informar al paciente detalladamente de su dosis en mg, darle instruccio-

ciones claras escritas sobre la conversión de mililitros a miligramos y comunicar los riesgos de tomar el medicamento con más o menos dosis de lo que corresponde.

- ▶ Confirmar en cada consulta y en cada nueva prescripción si el paciente se está tomando correctamente el medicamento con la dosis adecuada.
- ▶ En cada dispensación en la oficina de farmacia se debe reforzar la información recordando al paciente la cantidad de mililitros que tiene que cargar en la jeringa oral y comprobar que lo está tomando de forma correcta. En caso necesario, recomendarle que consulte con su médico.

### *Cerrar prescripciones en el MUP*

#### Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de un error de medicación (EM) relacionado con una duplicidad de tratamientos debido a no haber sido cerrada correctamente la prescripción anterior.

El caso fue el siguiente:

**El neurólogo prescribe Mirapexin® (pramipexol) para síndrome de piernas inquietas. En el informe pone:**

**seguirá con pramipexol (Opryme®) sin indicar suspender Mirapexin®, por lo que el paciente toma ambos medicamentos, duplicando la dosis. Al cabo de unos 3 años, el neurólogo detecta el error y suspende Mirapexin®. Durante estos 3 años, la paciente ha padecido somnolencia, aumento de peso, edemas, alucinaciones, astenia, compras en exceso...y ha precisado interconsultas a varios especialistas con ajuste de su medicación habitual como Eutirox®.**

Quando se instaure un nuevo tratamiento y suspende otro es preciso cerrar esta última en el MUP (Módulo Único de Prescripción) para evitar errores relacionados con la continuación y/o conciliación del tratamiento entre diferentes ámbitos asistenciales.

#### Recomendaciones

- ▶ Cuando se suspenden tratamientos al paciente, recordar que hay que cerrarlos correctamente en el MUP para evitar que se administren por error.

### *Pautas discontinuas - prescripción en el MUP*

#### Características del error

Durante el primer semestre de 2019 hemos tenido conocimiento a través de las diferentes Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos de 1.858 errores de medicación (EM) de los que el 40% (n=752) se han producido por dosificación incorrecta u omisión de la misma. De éstas, el 59% (n=442) han tenido su origen en la prescripción. Por ejemplo:

**Se prescribe Hidroferol 1 cápsula cada 15 días y así se informa al**

**paciente, pero al introducirlo en la receta electrónica, en lugar de señalar días, por error, se pone horas. Al paciente le extraña la no concordancia entre la información verbal y lo indicado en la hoja de medicación y acude días después a confirmar pauta, subsanando el error en la hoja de medicación.**

La prescripción de este tipo de pautas discontinuas en el MUP (Módulo Único de Prescripción) se realiza de la siguiente manera: Primero se debe seleccionar la pauta especial, luego la

dosis en unidades (Ej.: 1) y después la frecuencia en un desplegable (días, semanas o meses).

#### Recomendaciones

- ▶ Precaución a la hora de prescribir medicamentos con pautas discontinuas para seleccionar correctamente el tipo de pauta especial, la dosis y la frecuencia de administración.
- ▶ Informar a los pacientes sobre este tipo de pautas discontinuas.

## Error de etiquetado de quimioterapia intravenosa

### Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria de un incidente originado por un error en el etiquetado donde figura el destino de la medicación. Como consecuencia, la medicación se envía a un destino incorrecto, donde no estaba el paciente, por lo que se retrasa su administración.

### El caso fue el siguiente:

**Desde el Servicio de Farmacia envían una quimioterapia para un paciente que no está ingresado en dicha unidad. En la bolsa, con los datos de la paciente, aparece como ubicada en ese destino, cuando no es real. Se avisa a Farmacia para notificar que dicha medicación no corresponde a esta Unidad puesto que el paciente se halla en Hospital de Día.**

### Recomendaciones

- ▶ Confirmar la ubicación de los pacientes previo envío de la medicación.
- ▶ Identificar y etiquetar correctamente toda preparación: cada preparado debe ir identificado con la etiqueta del paciente que indique su nombre completo, número de historia, cama y ubicación correcta.
- ▶ Elaborar un procedimiento, en la unidad, que permita registrar la entrada de medicamentos, previa comprobación de que el paciente

## INNOVACIÓN

### **La AEMPS impulsa un proyecto piloto sobre el acceso a la información electrónica de medicamentos de ámbito hospitalario y supresión del prospecto en papel**

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 22 de diciembre de 2021*

*Referencia: MUH, 15/2021*

- **Este proyecto piloto arrancará en enero de 2022, y estará dirigido a evaluar el impacto de la supresión del prospecto en papel en un pequeño grupo de medicamentos de uso humano de ámbito hospitalario**
- **Estos medicamentos incluirán en su acondicionamiento primario un código Datamatrix no serializado que, al capturarlo, permitirá acceder directamente al prospecto a partir de la información alojada en CIMA**
- **La duración del piloto será, como mínimo, de dos años, y será implementado de forma progresiva**

La utilización del prospecto en formato papel de los medicamentos de ámbito hospitalario es muy limitada, ya que esta información está disponible a través del Centro de Información online de Medicamentos Autorizados (CIMA). Por otra parte, el código Datamatrix que incluyen los medicamentos en su envase primario puede constituir un vehículo apropiado para materializar este tipo de consultas, y acceder a la información actualizada del medicamento sin tener que acudir al prospecto en papel.

Por otro lado, los hospitales requieren otras funcionalidades digitales, como la captura automatizada del código concreto del medicamento, dirigida a la adecuada conciliación sin errores de la prescripción, dispensación y administración, o a la elaboración de

preparaciones complejas para los pacientes y a garantizar la trazabilidad en todos los procesos. Por todo ello, la codificación de los envases unitarios resulta de gran interés para los centros hospitalarios.

En este sentido, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), en coordinación con la Vocalía de Hospitales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, y una serie de compañías farmacéuticas (1) mayoritariamente integradas en FARMAINDUSTRIA y la Asociación Española de Medicamentos Genéricos (AESEG), han puesto en marcha un proyecto piloto por el que, a partir de enero de 2022, los medicamentos recogidos en el anexo I de esta nota in-

formativa, utilizados en el ámbito hospitalario, pueden no incluir el prospecto en papel.

Para consultar la información de los medicamentos que forman parte de este proyecto piloto, los servicios de farmacia de los hospitales podrán acceder al prospecto disponible en CIMA, a través de un código Datamatrix no serializado que figurará en el acondicionamiento primario de los envases (ver anexo II).

El Datamatrix no serializado incluido en el acondicionamiento primario podrá ser preimpreso y seguirá la normalización y estándares de GS1, conteniendo un NTIN/GTIN específico que permita acceder a través de una tabla de correspondencias al número de registro (dosis y forma farmacéutica) del

medicamento alojado en el Nomenclátor de prescripción de la AEMPS.

El objetivo de este piloto es valorar a nivel nacional el impacto de la supresión del prospecto en papel, con el fin de orientar futuras revisiones de la regulación farmacéutica, especialmente teniendo en consideración el avance de las nuevas tecnologías y su puesta en marcha en el sector farmacéutico.

La duración prevista del proyecto piloto será, como mínimo, de dos años, realizándose al año una valoración a través de un cuestionario de satisfacción cumplimentado por los servicios de farmacia de los hospitales. En base a estos resultados, podrá ampliarse la duración o el número de medicamentos involucrados en el proyecto piloto, si así se acuerda por las partes impli-

cas; dichos resultados se publicarán para conocimiento general.

España contribuye a través de este piloto a los proyectos que se están llevando a cabo en algunos países de la Unión Europea, para lo que se cuenta con el acuerdo de la Comisión Europea. Además, las compañías farmacéuticas que participan en el piloto se comprometen y garantizan el suministro continuado del medicamento a todos los hospitales del territorio nacional.

Se informa a todos los hospitales que, por razones de producción y logísticas, y para asegurar en todo momento el correcto abastecimiento de los medicamentos del piloto a todos los hospitales del país, la puesta en el mercado y distribución de los mismos,

tanto a los hospitales que participen en el piloto como a los que no lo hagan, podrá hacerse con envases con y sin prospecto en papel.

ANEXO I: LISTADO DE LAS PRESENTACIONES DE LOS MEDICAMENTOS incluidos en el proyecto piloto:

ANEXO II: INSTRUCCIONES PARA LA LECTURA DEL CÓDIGO DATAMATRIX para acceder al prospecto electrónico:

Los anexos se pueden consultar en [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2021/NI-MUH-15-2021\\_actualizacion-proyecto-piloto-acceso-info-med.pdf?x48039](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2021/NI-MUH-15-2021_actualizacion-proyecto-piloto-acceso-info-med.pdf?x48039)

## REFERENCIAS

1. Abbvie Spain, S.L.U., Amgen Europe B.V, Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company, Astellas Pharma, S.A., Baxter, Bayer Hispania, S.L., Boehringer Ingelheim España, S.A., Bristol-Myers Squibb Pharma Eeig, Fresenius Kabi España, S.A.U., Glaxosmithkline (Ireland) Limited, Janssen-Cilag International N.V, Kern Pharma, S.L., Laboratorios Normon, S.A., Merck Europe B.V., Merck Sharp And Dohme B.V., Pfizer Europe Ma Eeig, Roche Registration GmbH, Sandoz GmbH, Sanofi-Aventis Groupe, Takeda Pharma A/S, Teva B.V.

*Si necesita ayuda para la notificación de reacciones adversas a medicamentos, se puede poner en contacto con el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital (Dra. Gina Paola Mejia, Dra. Ana Casajus Rey, Dra. Diana María Campodónico, Dra. Antia Gómez Fernández, Raúl Parra Garcés, Dr. Francisco Abad Santos, Dra. Dolores Ochoa Mazarro)*

• *Vía telefónica:*

*Extensiones: 17534, 17599, 17527, 17523*

• *Busca de Farmacología Clínica: 8570*

• *Correo electrónico:*

*ginapaola.mejia@salud.madrid.org;*

*ana.casajus@salud.madrid.org;*

*diana.campodonico@salud.madrid.org;*

*antia.gomez@salud.madrid.org;*

*francisco.abad@salud.madrid.org;*

*mdolores.ochoa@salud.madrid.org*



Hospital Universitario  
de La Princesa