



Ajuste de dosis de opiáceos según el genotipo de CYP2D6

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**

.. ÍNDICE ..

EDITORIAL

- Placebo en el ensayo clínico

ARTÍCULO

- Ajuste de dosis de opiáceos según el genotipo de CYP2D6

VACUNAS COVID-19

- Análisis contextualizado de beneficios y riesgos de la vacuna frente a la COVID-19 de Astrazeneca
- Vacuna frente a la COVID-19 de Janssen: conclusiones de la evaluación del riesgo de trombosis junto con trombocitopenia
- Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de eventos trombóticos tras la vacunación frente a la COVID-19.

INVESTIGACIÓN

- Publicación de los estudios observacionales con medicamentos en el Registro Español de estudios clínicos

FARMACOVIGILANCIA

- Esmya (acetato de ulipristal 5 mg): levantamiento de la suspensión de comercialización, con restricciones en sus indicaciones debido al riesgo de daño hepático grave
- Esbriet (pirfenidona): prevenir el riesgo de daño hepático
- Vancomicina: reacciones adversas cutáneas graves y trastornos de la vista

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Problemas en la interpretación de la prescripción: uso de abreviaturas

CASO CLÍNICO

- COVID positivo tras la segunda dosis de vacunación. ¿qué significa?

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

MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS

Eva Rodríguez Perera

Elena Pintos Sánchez

Marina Aldama Martín

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Marta de los Ríos Rodríguez

Marina Aldama Martín

CONTROL DE CALIDAD

Mª Eugenia Flores Ruiz

Jaime Pérez Calvo

ENFERMERA DE ENSAYOS

Tamara de la Torre Muñoz

INVESTIGADORES

PREDOCTORALES:

Gonzalo Villapalos García

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Diana María Campodónico

Ana Casajus Rey

Antía Gómez Fernández

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

Soledad Rubio Domínguez

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

Ana del Río Moreno

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

e-mail: alberto.morell@salud.madrid.org

Placebo en el ensayo clínico

En un reciente experimento de mi laboratorio, la becaria ya doctora Cristina Ruiz realizó un estudio para conocer la eventual eficacia terapéutica de un compuesto de Janssen-Cilag (Johnson and Johnson) conocido con la sigla JNJ-47965567 en un modelo de ratón transgénico portador de la mutación SOD1/G93A de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). El tal compuesto es un antagonista del receptor purinérgico P2X7, que está implicado en la inflamación. Puesto que la ELA se acompaña de un proceso neuroinflamatorio que involucra a la microglía y el astrocito, la hipótesis del estudio se formuló sobre la base de que el bloqueo del receptor P2X7 por el compuesto JNJ-47965567 mitigaría la inflamación y podría modificar el curso de la enfermedad.

Cristina se esforzó por hacer un diseño experimental en el ratón ELA lo más cercano al de un ensayo clínico (EC): estudio doble ciego, controlado con placebo y asignación aleatoria de los tratamientos a dos grupos de ratones ELA de ambos sexos, vehículo y fármaco activo. Cuantificó parámetros fenotípicos (por ejemplo, el inicio de los síntomas paralíticos en el ratón) y otros subrogados (por ejemplo, el número y estructura de las motoneuronas en médula espinal, densidad de los receptores P2X7 y algunos parámetros inflamatorios). Tras largos meses de tratamiento, descubrió en el grupo experimental de ratones SOD1/G93A tratados con JNJ-47965567, que se iniciaban más tarde los síntomas paralíticos de la ELA, con respecto a los ratones tratados con el vehículo del fármaco (grupo placebo).

¿Sería éticamente correcto trasladar este diseño del ratón a un EC en pacientes de ELA? La Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial) afirma que en un EC <<solo debe utilizarse placebo cuando no exista un tratamiento eficaz para una determinada enfermedad, demostrado científicamente>>. Para tratar la ELA tan solo disponemos de dos fármacos, uno comercializado en los años de 1990, el riluzol, que bloquea la neurotransmisión glutamatérgica y otro más reciente, el antioxidante edaravona. Sus efectos terapéuticos son pobres y no modifican el curso natural de la ELA. Por lo tanto, parecería ético hacer un estudio controlado con placebo. La pregunta que surge, es si el tratamiento vigente, aunque pobre, debería dejarse en ambos grupos, el placebo y el tratamiento activo con JNJ-47965567.

Al contrario de la Declaración de Helsinki, las agencias reguladoras EMA (del inglés "European Medicines Agency") y FDA (del inglés "Food and Drug Administration") opinan que sí debe incluirse un grupo placebo pues: <<si se aseguran las condiciones éticas, los ensayos clínicos controlados con placebo son beneficiosos para la salud pública>>. Les cuento un polémico ensayo clínico en depresión.

Dada la popularidad de la que gozaba la hierba de San Juan para el tratamiento empírico de la depresión, los NIH (del inglés "National Institutes of Health") de los EEUU, apoyaron la realización de un EC de fase III para conocer su eficacia real. Metodológicamente, el estudio gozó de un diseño correcto: aleatorizado, doblemente ciego, inclusión de 340 pacientes con depresión mayor, tres brazos (placebo, sertralina, hierba de San Juan), 8 semanas de tratamiento y 12 centros. No se encontraron diferencias entre los dos tratamientos activos y el placebo (JAMA, 2002).

Desde una óptica ética (Código de Nuremberg, Declaración de Helsinki, Informe Belmont), la inclusión de un grupo placebo en este ensayo clínico resulta reproducible; en el estudio sobre la hierba de San Juan podría haberse prescindido de este grupo ya que se habían publicado 25 EC demostrando que la sertralina y otros antidepresivos son más eficaces que el placebo. Es más, los psiquiatras aceptaban mayoritariamente que la sertralina era superior a la hierba de San Juan, lo que hacía prescindible la inclusión de un grupo placebo. Por otra parte, el riesgo de suicidio era otro factor a tener en cuenta para la exclusión del grupo placebo, aunque los pacientes se siguieron muy cercanamente.

Desde una óptica científica y reguladora cabe hacer una consideración más contundente: si no se hubiera incluido el grupo placebo el diseño habría sido el de un EC comparativo de no inferioridad entre dos tratamientos. De esta manera se habría concluido que la hierba de San Juan era igual de eficaz que la sertralina. Ello habría fomentado su uso, cosa no aconsejable dados los efectos adversos y las numerosas interacciones de la hierba de San Juan con muchos medicamentos. A primera vista parece sorprendente que la sertralina no fuera superior al placebo. Pero no sorprende tanto si consideramos que de los 51 EC realizados con 9 antidepresivos aprobados entre 1985 y 2000, con 92 brazos de tratamiento activo, no se demostró superioridad frente a placebo en el 51% de ellos (Khan y col., 2003, Neuropsychopharmacology). Obviamente, el efecto placebo es particularmente importante en las patologías con componentes psicógenos importantes, caso de la depresión ya comentada, de la ansiedad, la esquizofrenia, el insomnio o el dolor. El efecto placebo en este último caso puede alcanzar hasta el 50-60%.

Veamos un caso claro como la enfermedad de Alzheimer: ¿Genera dudas la inclusión de un grupo placebo en un EC para explorar un nuevo tratamiento que pretende enlentecer o detener el curso de la enfermedad? La respuesta es negativa ya que no existe tratamiento alguno que frene la imparable progresión de la enfermedad. Pero el problema de la sensibilidad de un ensayo clínico afecta a otros muchos campos. Así, de 52 posibles comparaciones entre el antiemético ondansetron y placebo, 19 (37%) no mostraron diferencias (Tramer et al., 1998, BMJ 317:875-880). Por ello, la inclusión de placebo es siempre deseable, si queremos evi-

tar la aprobación de fármacos ineficaces. Esta inclusión es particularmente relevante con algunos grupos de fármacos que han mostrado problemas de sensibilidad al cuantificar la eficacia de un fármaco en los EC, por ejemplo, con analgésicos, antieméticos, ansiolíticos, antihipertensivos, hipnóticos, antianginosos, inhibidores ECA en la insuficiencia cardíaca, beta-bloqueantes tras un infarto de miocardio, antihistamínicos, profilaxis del asma con fármacos no corticosteroideos o los fármacos modificadores de la motilidad en el reflujo gastroesofágico (Stang et al., 2005, Plos Medicine, 2:e72).

Pero si el placebo es importante para demostrar eficacia, también lo es para poner de manifiesto el riesgo de un fármaco. A principios del siglo XXI se hicieron dos EECC con uno de los nuevos antiinflamatorios no esteroides (AINE) que llegaron a la clínica con fuerza porque, al inhibir selectivamente la enzima COX2, no producían erosión de la mucosa gástrica con riesgo de sangrado. Se trataba del rofecoxib y los EECC fueron el VIGOR primero y 4 años después, el APPROVe.

El estudio VIGOR ("The Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research") no incluyó un grupo placebo; simplemente comparó el nuevo AINE selectivo rofecoxib con el aine no selectivo naproxeno. Se trataba, pues, de un EC de no inferioridad. La incidencia de infarto de miocardio fue 5 veces mayor en el grupo rofecoxib, en comparación con el grupo placebo. Este dato, sin embargo, no se consideró relevante ya que se sabía que el naproxeno inhibía la agregación plaquetaria; en consecuencia, este efecto podría haber disminuido la incidencia de infarto de miocardio en el grupo de naproxeno, descartándose así que la mayor incidencia de infarto

en el grupo rofecoxib fuera achacable a este fármaco. El rofecoxib se comercializó.

El segundo EC, APPROVe ("Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx") pretendía explorar el potencial del rofecoxib (Vioxx) para prevenir la formación de pólipos. Este estudio incluyó dos brazos, el activo con rofecoxib y el placebo. De nuevo se demostró, esta vez con claridad, que el grupo de pacientes tratados con rofecoxib sufrieron una incidencia de infarto de miocardio significativamente superior a la del grupo placebo. A resultas de esta inequívoca diferencia, Merck retiró del mercado, en todo el mundo, el rofecoxib.

En los 4 años que estuvo comercializado se trataron millones de pacientes con rofecoxib. En noviembre de 2004, en un informe que presentó ante el Senado de los EEUU el representante de la FDA doctor David Graham, definió la magnitud del aumento de riesgo de infarto de miocardio con rofecoxib con una comparación muy gráfica: "Es como si en ese periodo de 4 años, entre dos y cuatro aviones jumbo estuvieran cayendo del cielo cada semana". De esos casos, añadió, hasta el 30-40% de los pacientes habrían fallecido.

Y todo porque no se incluyó en el primer EC VIGOR un grupo placebo. Para pensar.

Antonio G. GARCÍA

Médico y farmacólogo clínico

Catedrático emérito de la UAM

Presidente de la Fundación Teófilo

Hernando



"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."

ARTÍCULO

Ajuste de dosis de opiáceos según el genotipo de CYP2D6

Actualización de enero del 2021 de la guía clínica del CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium)

Alba SÁNCHEZ LÓPEZ¹, Pablo ZUBIAUR², Marcos NAVARES², Gonzalo VILLAPALOS GARCÍA²,
Gina MEJÍA-ABRIL², Francisco ABAD SANTOS²

¹Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal

²Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Los opiáceos se emplean como tratamiento analgésico tanto del dolor agudo como del crónico, así como para el alivio sintomático de la tos no productiva [1]. Sin embargo, pueden ocasionar importantes efectos adversos cuya frecuencia muestra una gran variabilidad interindividual.

Muchos de los opioides más asiduamente usados en el día a día, como codeína y tramadol, son metabolizados por la isoforma del citocromo P450 (CYP) 2D6 (CYP2D6), habiéndose estudiado la relación entre los diversos polimorfismos de este gen y la seguridad y efectividad de estos fármacos. Otros genes implicados en los efectos adversos de los opiáceos serían COMT (catecol-O-metiltransferasa) y OPRM1 (que codifica para el receptor mu).

El propósito de esta guía consiste en actualizar la publicación previa del CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) del año 2014 sobre los distintos genotipos de

CYP2D6 y su relación con la codeína [2], incluyendo ahora recomendaciones para la prescripción de tramadol y codeína; así como la escasa evidencia disponible en la actualidad sobre la relación entre CYP2D6 con metadona y oxicodona y los limitados datos sobre las implicaciones clínicas de los genes OPRM1 y COMT [3].

El CYP2D6 es un gen altamente polimórfico del cual han sido identificados alrededor de 130 alelos. El beneficio potencial de conocer el genotipo de CYP2D6 en nuestros pacientes es identificar aquellos genotipos que confieren más riesgo de eventos adversos o de producir una analgesia ineficaz, pese a que la genética no es el único factor que el clínico deberá tener en cuenta.

Recordemos que cada uno de nosotros heredamos dos alelos, uno de cada uno de nuestros progenitores. Estos alelos pueden o no ser los dos iguales.

Cada alelo se asocia a un nivel de actividad enzimática del 0 al 1, siendo 0 ausencia de actividad; 0.25 o 0.5 función reducida y 1 actividad normal. El alelo "normal" es el *1 ("wild type") recibiendo el resto de alelos un número consecutivo en función de su prevalencia e impacto funcional.

En ocasiones podemos tener más de una copia de uno de los dos alelos (expresado como "xN", indicando N el número de copias), en cuyo caso el valor final de actividad enzimática lo obtendremos de la multiplicación del número de copias que tengamos por la actividad asociada a ese alelo, siendo ese resultado final el que confiere el fenotipo, que es la clasificación con relevancia clínica.

En la Tabla 1 se describen los alelos más frecuentes en la población europea junto con su puntuación de actividad enzimática estimada [4].

Tabla 1. Relación entre los fenotipos de CYP2D6 más frecuentes en la población europea, incluyendo sus porcentajes estimados y el tipo de actividad enzimática asociada a cada alelo.

ACTIVIDAD ENZIMÁTICA ASOCIADA A LOS ALELOS MÁS FRECUENTES EN POBLACIÓN EUROPEA							
ACTIVIDAD NORMAL (1 PUNTO)		ACTIVIDAD REDUCIDA				NULA ACTIVIDAD (0 PUNTOS)	
TIPO ALELO	FRECUENCIA POBLACIONAL	0,5 PUNTOS		0,25 PUNTOS		TIPO ALELO	FRECUENCIA POBLACIONAL
		TIPO ALELO	FRECUENCIA POBLACIONAL	TIPO ALELO	FRECUENCIA POBLACIONAL		
CYP2D6*1	18.96%	CYP2D6*9	2.76%	CYP2D6*10	1.57%	CYP2D6*3	1,59%
CYP2D6*2	27.65%	CYP2D6*17	0.39%			CYP2D6*4	18.54%
CYP2D6*35	5.48%	CYP2D6*29	0.11%			CYP2D6*5 (delección del alelo)	2.95%
		CYP2D6*41	9.24%			CYP2D6*6	1.11%

Por ejemplo, un paciente tiene un genotipo CYP2D6*2/*10, lo que significa que ha heredado de sus padres los alelos CYP2D6*10 y CYP2D6*2 y su actividad enzimática será:

CYP2D6*10 → 0.25 puntos

CYP2D6*2 → 1 punto

Total: 1.25 puntos

De acuerdo con la puntuación obtenida, los pacientes se clasifican en 4 categorías: PM (metabolizador lento), IM (metabolizador intermedio), NM (metabolizador normal) y UM (metabolizador ultrarrápido).

No obstante, hemos de tener en cuenta que la actividad de CYP2D6 también puede verse alterada por la administración de otros fármacos que ejerzan sobre ella un efecto inhibitorio, como fluoxetina (efecto fuertemente inhibitorio), tal y como queda evidenciado en la Tabla 2 [5].

En el caso de los pacientes que estén en tratamiento con alguno de estos fármacos, la actividad enzimática prevista variará. En el caso de que administremos un inhibidor fuerte, la actividad será de 0 y si es moderado tendríamos que dividir entre 2 el resultado de la actividad que hubiéramos obtenido con el genotipo.

Otros genes implicados en la farmacodinamia y el metabolismo de estos opiáceos son respectivamente *OPRM1* y *COMT*.

OPRM1 codifica para los receptores mu, responsables junto con otras proteínas, de la acción analgésica de los opioides y de sus efectos adversos. *COMT* forma parte de la vía de percepción del dolor. Sin embargo, al contrario de lo que ocurre para CYP2D6, la información con la que contamos acerca de la significación clínica de estos dos genes es todavía demasiado escasa.

Los principales opiáceos metabolizados por CYP2D6 de los que se dispone mayor evidencia son:

- Codeína

El metabolito activo que se obtiene de la transformación de codeína por CYP2D6 es morfina.

Los pacientes metabolizadores normales (NM) o intermedios (IM) consiguen una analgesia adecuada con las dosis habituales de codeína.

Por el contrario, los metabolizadores lentos (PM) (aquellos con nula activi-

dad enzimática) muestran concentraciones plasmáticas de morfina mucho menores, lo que resulta en un insuficiente, o incluso nulo, alivio del dolor; así como en una disminución de la incidencia de efectos adversos a nivel gastrointestinal (estreñimiento). No obstante, estos pacientes sí presentan efectos adversos a nivel de sistema nervioso central (sedación, náuseas, sequedad de mucosas, ...).

En cuanto a los metabolizadores ultrarrápidos (UM), se aprecia un aumento de conversión de codeína a morfina, lo cual puede llevar a estos pacientes a alcanzar concentraciones plasmáticas del metabolito tan elevadas que pongan en riesgo su vida incluso empleando dosis estándar de codeína.

- Tramadol

El tramadol es metabolizado a su metabolito activo (+)-O-desmetiltramadol por acción de CYP2D6.

Aquellos pacientes metabolizadores lentos (PM) presentarán una concentración plasmática del metabolito de tramadol muy disminuida, lo cual puede llevar a que no consigan el nivel de analgesia deseado.

Por otro lado, en los metabolizadores ultrarrápidos (UM) advertiremos un pico plasmático de (+)-O-desmetiltramadol muy elevado, que condicionará no sólo un mayor alivio del dolor sino también mayor incidencia de miosis y náuseas, así como de otros efectos adversos extremadamente peligrosos.

- Oxycodona

Aproximadamente el 11% de la oxycodona es metabolizada a un metabolito activo por CYP2D6; no obstante, no contamos con la suficiente evidencia científica como para elaborar recomendaciones.

- Metadona

Pese a que la metadona es metabolizada a un metabolito inactivo por CYP2D6, su fenotipo no parece estar relacionado con la dosis requerida de

Tabla 2. Relación de los fármacos que tienen efecto inhibitorio sobre CYP2D6.

INHIBIDORES FUERTES	INHIBIDORES MODERADOS	INHIBIDORES DÉBILES
Bupropion	Mirabegron	Vemurafenib
Fluoxetina	Lorcaserin	Amiodarona
Paroxetina	Duloxetina	Celecoxib
Quinidina	Cinacalcet	Clobazam
Terbinafina	Abiraterona	Labetalol
		Sertralina
		Ritonavir
		Cimetidina
		Cobicistat
		Escitalopram
		Fluvoxamina

la misma, el nivel de analgesia alcanzado ni con la aparición de efectos adversos.

Consideraciones especiales

- **Respecto a la población pediátrica**

Varias agencias alrededor del mundo recomiendan evitar el empleo de codeína y tramadol en menores de 12 años [6] y en menores de 18 años tras una amigdalectomía y/o una adenoidectomía [7].

Su uso en niños es por tanto minoritario y en general se aboga por el empleo cuidadoso de estos fármacos en población infantil selecta y siempre guiados por el genotipo del paciente.

- **Respecto a las mujeres lactantes**

La agencia FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos del gobierno de los Estados Unidos) recomienda evitar la toma de codeína y/o tramadol mientras se esté en periodo de lactancia, dado que podría ocasionar somnolencia, dificultades para la alimentación y depresión respiratoria en los neonatos hijos de madres metabolizadoras ultrarrápidas para CYP2D6, dado que estas mujeres pueden alcanzar con la dosis estándar del fármaco una concentración más alta de morfina [8].

Esto es debido a que se ha detectado el paso a leche materna tanto de codeína como de tramadol [9] y de sus respectivos metabolitos activos.

De esta forma y tal y como queda reflejado en la tabla 3:

- a) En pacientes metabolizadores normales (NM) (actividad enzimática de CYP2D6 entre 1.25 y 2.25) se recomienda comenzar con la dosis de inicio estándar según ficha técnica de tramadol/codeína.
- b) En pacientes metabolizadores intermedios (IM) (actividad enzimática de CYP2D6 entre 0.25 y 1) se recomienda comenzar con la dosis de inicio estándar según ficha técnica de tramadol/codeína.
- c) En pacientes metabolizadores lentos (PM) (actividad enzimática de 0) se recomienda evitar el empleo de tramadol/codeína. NO se recomienda compensar el fenotipo con un aumento de dosis por la posibilidad de desarrollar efectos adversos indeseables.
- d) En pacientes metabolizadores ultrarrápidos (UM) (actividad enzimática de CYP2D6 > 2.25) se recomienda evitar el empleo de tramadol/codeína para evitar el riesgo de presentar toxicidad severa.

Tabla 3. Resumen de la relación entre genotipo, fenotipo y sus implicaciones clínicas en el empleo de tramadol y codeína.

Fenotipo	Actividad Total	Genotipo actividad	Alelos	Implicaciones codeína	Recomendaciones codeína	Implicaciones tramadol	Recomendaciones tramadol
Ultrarrápido (UM)	> 2,25	> 2,25	*1/*1xN *1/*2xN *2/*2xN	↑ morfina que puede llevar a toxicidad	NO recomendado usar codeína por elevado riesgo toxicidad	↑ o-desmetiltramadol que puede llevar a toxicidad	NO recomendado usar tramadol por elevado riesgo toxicidad
Normal (NM)	$1,25 \leq x \leq 2,25$	2,25 2 1,75 1,5 1,25	*2x2/*1 0 *1/*1 *1/*2 *10/*41 x 3 *1/*41 *1/*9 *1/*10	Formación de morfina habitual	Usar según recomendaciones habituales	Formación de o-desmetiltramadol habitual	Usar según recomendaciones habituales
Intermedio (IM)	$0 < x < 1,25$	1 0,75 0,5 0,25	*41/*41 *1/*5 *10/*41 *4/*41 *10/*10 *4/*10	↓ formación morfina	Usar según recomendaciones habituales	↓ formación o-desmetiltramadol	Usar según recomendaciones habituales
Lento (PM)	0	0	*3/*4 *4/*4 *5/*5 *5/*6	↓↓↓ formación morfina	NO recomendado usar porque no va a producir analgesia	↓↓↓ formación o-desmetiltramadol	NO recomendado usar porque no va a producir analgesia

REFERENCIAS

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Codeína [Internet]. 2018. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1778/1778_ft.pdf
2. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450 2D6 Genotype and Codeine Therapy: 2014 Update. Clin Pharmacol Ther. 2014;95:376–82.
3. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotype and select opioid therapy. Clin Pharmacol Ther. 2021;cpt.2149.
4. CPIC. CPIC® Guideline for Opioids and CYP2D6, OPRM1, and COMT [Internet]. Diciembre. Available from: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-codeine-and-cyp2d6/>
5. FDA. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers [Internet]. 2021. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>

inducers

6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Codeína: Restricciones de uso como analgésico en Pediatría [Internet]. 2013. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_17-2013-codeina.pdf?x34225
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Codeína: Nuevas restricciones de uso como antitusígeno en pediatría [Internet]. 2015. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_03-codeina.pdf?x34225
8. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. The Lancet. 2006;368:704.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Tramadol [Internet]. 2019. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63451/FT_63451.pdf

Recursos web

PharmGKB – disponible en <https://www.pharmgkb.org/>

Consortio para la Implementación de la Farmacogenética Clínica – disponible en <https://cpicpgx.org/>

VACUNAS COVID-19

Análisis contextualizado de beneficios y riesgos de la vacuna frente a la COVID-19 de Astrazeneca

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 23 de abril de 2021

Referencia: FV, 07/2021

- **El CHMP ha analizado en profundidad todos los datos disponibles sobre la vacuna de Astrazeneca para contextualizar el riesgo de casos de trombosis y los beneficios de la vacuna**
- **Este análisis se ha articulado en torno a dos variables: edad y la tasa de incidencia**
- **El CHMP ha concluido que los beneficios de la vacunación con Vaxzevria aumentan proporcionalmente a la edad y a la incidencia del virus**
- **Este análisis es únicamente una herramienta orientativa para la toma de decisiones por parte de las autoridades de Salud Pública que deben tener en cuenta factores adicionales**
- **El CHMP no dispone de datos suficientes como para determinar si el riesgo de eventos trombóticos varía con una segunda dosis por lo que no ha cambiado la recomendación establecida la ficha técnica**

Vaxzevria, la vacuna de AstraZeneca frente a la COVID-19, fue autorizada en enero de 2021 en la UE para prevenir esta enfermedad. Tras su autorización se ha observado que, muy raramente, pueden aparecer trombosis en localizaciones no habituales que se acompañan de evidencia de consumo de plaquetas. La evaluación de estos casos llevada a cabo en el comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) determinó que se mantenía un balance beneficio/riesgo positivo de manera global. La Comisión Europea solicitó entonces a la EMA un análisis que permitiera caracterizar mejor este riesgo en el contexto de una situación cambiante en función de factores como la situación epidemiológica o algunas características de las personas vacunadas.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha analizado en profundidad todos los datos disponibles para contextualizar el riesgo de estos casos de trombosis y los beneficios de la vacuna. Esta contextualización se ha llevado a cabo como apoyo a las autoridades de Salud Pública nacionales atendiendo a dos factores: el riesgo de enfermedad de diferente gravedad en los diferentes grupos de edad y las de tasas de incidencia de la COVID-19.

Este tipo de análisis son complejos y para poderlo abarcar en su conjunto y proporcionar una orientación de utilidad para las decisiones relacionadas con las campañas de vacunación, el CHMP ha analizado los beneficios de la vacuna y el riesgo de trombosis con

trombocitopenia en diferentes segmentos de edad y en el contexto de tasas de incidencia mensuales categorizadas como baja (55/100.000 personas), media (401/100.000 personas) y alta (886/100.000 personas), obtenidas de las incidencias de enfermedad en la UE en septiembre de 2020, marzo de 2021 y enero de 2021, respectivamente. Como medida de la gravedad de la enfermedad que se previene con la vacuna, se ha tenido en cuenta la prevención de hospitalizaciones, de ingresos en unidades de cuidados intensivos (UCI) y de muertes por COVID-19.

A la hora de interpretar los datos, hay que llamar la atención sobre el hecho de que tanto los segmentos de edad como las incidencias de enfermedad no son categorías, sino que se trata de variables continuas que hay que categorizar para llevar a cabo el análisis. No ha sido posible, además, proporcionar un contexto adicional sobre los beneficios de la vacunación atendiendo al sexo porque no se disponía de datos suficientes de toda la UE que permitieran extraer conclusiones. Por lo tanto, las conclusiones de este análisis son orientativas, están basadas únicamente en los datos que están disponibles actualmente, y se irán actualizando conforme se disponga de ellos.

La conclusión principal obtenida de este análisis es que los beneficios de la vacunación con Vaxzevria aumentan proporcionalmente con la edad y con la incidencia del virus.

Este hecho debe ser puesto en el contexto del riesgo de trombosis con cifras bajas de plaquetas, que es el tipo de eventos en el que se ha fijado el co-

mité, para lo que el CHMP ha publicado un anexo (https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf) en el que se recogen varias representaciones gráficas de los hallazgos, asumiendo una efectividad de la vacuna del 80% durante un período de cuatro meses.

El informe de evaluación del CHMP con los datos completos se publicará en breve, sin embargo, es importante apuntar que este no constituye una evaluación del balance beneficio/riesgo de la vacuna, que sigue siendo positivo para los adultos de todos los grupos de edad y que las decisiones de las autoridades de salud pública de los países de la UE tienen en consideración, además, otros factores adicionales como la disponibilidad de otras vacunas o el hecho de que algunos de estos factores varían con el tiempo.

Segunda dosis de Vaxzevria

El CHMP ha analizado también la posibilidad de aumentar el intervalo de administración de las dosis, de evitar la administración de una segunda dosis o de administrar una segunda dosis con una vacuna de ARN mensajero. Sin embargo, no hay suficientes datos para determinar si el riesgo de trombosis con trombocitopenia después de una segunda dosis con Vaxzevria varía con respecto al riesgo tras la administración de la primera. En otras palabras, no hay datos para determinar si el riesgo de estos acontecimientos es mayor, menor o igual después de una segunda dosis. En ausencia de estos datos, el CHMP no ha establecido ninguna recomendación diferente a la que

ya se hacía en la ficha técnica de Vaxzevria.

A este respecto, La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recuerda que se ha autorizado un ensayo clínico promovido por el Instituto de Salud Carlos III cuyo objetivo es generar evidencia sobre este aspecto y que servirá igualmente para informar las decisiones de las autoridades de Salud Pública.

Origen de los datos para el análisis

El CHMP ha utilizado los datos del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) y los Estados miembros de la UE para determinar cuántos casos de hospita-

lización, admisiones en UCI o muertes ocurrirían en las diferentes franjas de edad en áreas con tasas de incidencia altas, medias y bajas. Del mismo modo, ha extraído datos de varios estudios observacionales (1, 2) para determinar la cantidad de casos que la vacuna evitaría. Por último, para calcular el riesgo de casos de trombosis con trombocitopenia, se han utilizado los datos notificados a la base de datos europea sobre reacciones adversas (Eudravigilance).

Existen, sin embargo, algunas incertidumbres, como sucede en muchos análisis poblacionales de este tipo. Entre las causas de estas incertidumbres están la falta de datos homogéneos en

todos los países de la UE, los posibles retrasos en la notificación de acontecimientos adversos, la posibilidad de que existan acontecimientos adversos que no hayan sido notificados y también, la limitación de los datos de los estudios observacionales disponibles. A medida que se disponga de más información, se podrán ir actualizando las estimaciones tanto de riesgos como de beneficios.

La EMA publicará próximamente información más detallada sobre las fuentes de datos y la metodología utilizada en un informe de evaluación.

REFERENCIAS

1. Bernal J.L., Andrews N., Gower C., et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. MedRxiv. March 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252652>

2. Vasileiou E., Simpson C.R., Robertson C., et al. Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3789264> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3789264>

La AEMPS seguirá informando sobre cualquier información relevante sobre este asunto.

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.

Vacuna frente a la COVID-19 de Janssen: conclusiones de la evaluación del riesgo de trombosis junto con trombocitopenia

Conclusiones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC)

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

Referencia: MUH (FV), 07/2021

Tras la evaluación de los datos disponibles de los casos notificados en Estados Unidos, el PRAC ha concluido lo siguiente:

- Tras la administración de la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen pueden aparecer, muy raramente, trombosis en combinación con trombopenia, como trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC), trombosis de venas esplácnicas y trombosis arterial
- Se han identificado ocho casos, habiéndose vacunado en aquel país, hasta el 13 de abril, siete millones de personas con esta vacuna
- Los casos identificados se han presentado en personas de menos de 60 años de edad, mayoritariamente mujeres, en las tres semanas posteriores a la administración de la vacuna. No se han identificado factores de riesgo específicos para su aparición
- Se recomienda a profesionales sanitarios y ciudadanos vigilar la posible aparición de signos y síntomas de trombosis y trombopenia para su diagnóstico y tratamiento precoz

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa sobre las conclusiones de la reunión extraordinaria del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) celebrada hoy, en la que se ha evaluado el posible riesgo de acontecimientos trombóticos después de la administra-

ción de la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen.

El PRAC ha evaluado los datos disponibles sobre acontecimientos trombóticos acompañados de trombopenia que se han notificado tras la administración de esta vacuna en Estados Unidos, país en el que actualmente se está administrando.

Las conclusiones principales del PRAC han sido las siguientes:

- Después de la administración de la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen pueden aparecer, muy raramente, trombosis en combinación con trombopenia, de localización inusual, como los senos venosos cerebrales (TSVC), las venas esplácnicas y trombosis arterial.

- Los casos identificados se han presentado mayoritariamente en personas de menos de 60 años de edad, principalmente en mujeres, en las tres semanas posteriores a la administración de la vacuna.
- Se han identificado ocho casos, habiéndose vacunado en aquel país siete millones de personas con esta vacuna. En uno de los casos notificados el paciente falleció. Estos casos son muy similares a los observados con la vacuna Vaxzevria de AstraZeneca.
- No se han identificado factores de riesgo específicos para su aparición.
- Un posible mecanismo que podría explicar estas reacciones adversas sería de tipo inmunológico, similar al conocido para la trombocitopenia inducida por heparina (HIT por sus siglas en inglés).

El PRAC ha puesto de relieve la importancia del diagnóstico y tratamiento especializado temprano de estos posibles cuadros trombóticos acompañados de trombopenia. Pese a su frecuencia de aparición muy baja, ha recomendado que tanto los profesionales sanitarios como los ciudadanos estén vigilantes ante la aparición de signos o síntomas sugestivos de un acontecimiento tromboembólico.

Es importante tener en cuenta que la aparición de estos cuadros es muy poco frecuente, y que los estudios con esta vacuna han mostrado su eficacia

en la prevención de la transmisión y en reducir el riesgo de hospitalización y muerte debida a la COVID-19, por lo que se ha concluido que el balance beneficio-riesgo de esta vacuna es favorable. Sin embargo, ello no es incompatible con el hecho de que se adopten a nivel nacional medidas adicionales para asegurar que las campañas de vacunación se ajusten para obtener los máximos beneficios teniendo en consideración la situación epidemiológica, la disponibilidad de alternativas o el riesgo ajustado de enfermedad grave por COVID-19 en cada grupo.

Información para los profesionales sanitarios

- Muy raramente la administración de la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen se puede asociar a la aparición de cuadros trombóticos acompañados de trombopenia, en zonas inusuales como los senos venosos cerebrales o las venas esplácnicas y trombosis arterial. Los casos conocidos se han presentado mayoritariamente en mujeres de menos de 60 años en las tres semanas siguientes a la administración de la vacuna. No se han identificado factores de riesgo en los casos conocidos.
- Se recomienda vigilar la posible aparición de signos y síntomas de eventos trombóticos y trombocitopenia para su diagnóstico y tratamiento precoz. Pueden consultarse recomendaciones sobre el manejo de un caso sospechoso

y el tratamiento en el siguiente enlace: recomendaciones FACME: <https://facme.es/wp-content/uploads/2021/03/FACME-sobre-trombosis-trombocitopenicas-ASTRAZENECA-20210329.pdf>

- Informe a los ciudadanos sobre los signos y síntomas por los que deben buscar asistencia médica inmediata, como los indicados más abajo en la información para ciudadanos.

Información para los pacientes

- En base a los datos estudiados, existe una posibilidad muy baja de que se formen coágulos en lugares poco frecuentes como pueden ser algunas venas cerebrales o del abdomen. Los casos notificados hasta ahora son muy escasos respecto al número de personas vacunadas y se han presentado en personas que habían recibido esta vacuna recientemente (en las tres semanas anteriores), mayoritariamente en mujeres de menos de 60 años.
- Los síntomas sobre los que debe de estar alerta y buscar atención médica si se presentan, incluyen: dificultad para respirar; dolor en el pecho; hinchazón o dolor en una pierna; dolor abdominal persistente; dolor de cabeza intenso y persistente o que empeora más de 3 días después de la vacunación; visión borrosa o doble; múltiples hematomas pequeños, manchas rojizas o violáceas en la piel.

Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de eventos trombóticos tras la vacunación frente a la COVID-19

Información para profesionales sanitarios publicada por la ASEMPS con fecha 26 de abril de 2021

Se han notificado una serie de **casos graves de trombosis, con frecuencia asociada a trombocitopenia**, en ocasiones con hemorragia, en relación con las vacunas de vectores no replicantes de adenovirus (Vaxzevria® de AstraZeneca y vacuna COVID-19 de Janssen) (1,2). La mayoría han ocurrido entre los 3 y 21 días tras la vacunación y entre ellos destacan varios casos de trombosis de senos venosos cerebrales y trombosis en venas abdominales.

Estos casos han aparecido en su mayoría por debajo de los 60 años. Se trata de una **reacción adversa a la vacuna ante la que los profesionales sanitarios deben estar especialmente atentos** (ver recomendaciones

a continuación). Por lo conocido hasta ahora, este cuadro se desencadenaría por una respuesta inmunitaria frente a plaquetas, similar a lo que ocurre con la trombocitopenia inducida por heparina.

En coherencia con una naturaleza inmunitaria de este fenómeno trombótico trombocitopénico, **no se contempla en este momento la restricción del uso de estas vacunas en pacientes con factores de riesgo convencionales para trombosis**. Además, debe tenerse en cuenta el beneficio de la vacunación para estos pacientes, dado que la enfermedad COVID-19 se asocia, por sí misma, a un aumento de eventos trombóticos.

En este momento no es posible determinar los factores de riesgo para la aparición de esta reacción adversa. **Sin embargo, por las similitudes en la patogenia se desaconseja la administración de estas vacunas en personas con antecedente de trombocitopenia inducida por heparina.**

En este momento, la actualización 6 de la estrategia vacunal en España **NO utiliza las vacunas de adenovirus en menores de 60 años**. En lo que se refiere al límite de edad superior, a la vista de los datos de eficacia disponibles, no existe ningún motivo para limitar el uso de las vacunas de AstraZeneca o Janssen en pacientes mayores.

Con independencia de la decisión que se adopte en futuras actualizaciones de la estrategia vacunal sobre la población que debe recibir las vacunas de vectores virales, desde FACME consideramos **imprescindible continuar con el seguimiento de esta reacción adversa** y asegurar la detec-

Síntomas y signos de sospecha

Paciente con antecedente reciente (entre 3-21 días) de vacunación con vacunas vectorizadas con adenovirus (AstreZeneca o Janssen) y que presenta signos y/o síntomas de sospecha de tromboembolismo:

Localización	Signos o síntomas	Prueba diagnóstica URGENTE
Trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC)	CEFALEA caracterizada por: Inicio rápidamente progresivo o presentación súbita, localización unilateral estricta o bilateral, empeoramiento con el decúbito, interrupción del descanso nocturno, empeoramiento con Valsalva o ejercicio, resistencia al tratamiento sintomático, empeoramiento progresivo, y/o paciente que buscar asistencia médica repetida por este motivo. La cefalea puede acompañarse de: <u>Síntomas de alarma:</u> Vómitos de repetición, crisis epilépticas, alteración del comportamiento, episodios confusionales, síntomas visuales persistentes, alteración de la marcha, pérdida de fuerza o sensibilidad. <u>Signos de alarma:</u> edema de papila, hemiparesia, hemihipoestesia, alteración oculomotora, dismetría o ataxia, afasia o disartria, bajo nivel de consciencia.	Venografía por TC o Angio-RM <u>Un TC o RM sin contraste normales no descartan una TSVC</u>
Trombosis venosa esplácnica	DOLOR ABDOMINAL habitualmente de curso subagudo (también agudo), difuso y cólico, puede acompañarse de náuseas, vómitos y diarrea o fiebre. La exploración abdominal suele ser anodina, no suele haber peritonismo hasta la progresión con sufrimiento de tejidos /instauración del infarto. En la analítica, sin hallazgos específicos. Puede haber hemoconcentración por secuestro de líquido abdominal, por lo que la plaquetopenia puede estar ausente. No suele haber acidosis metabólica, leucocitosis, ni elevación de lactato, CK, amilasa u otros marcadores hasta la progresión con sufrimiento de tejidos /instauración del infarto. Si hay afectación portal o esplénica aparecerán signos de hipertensión portal y distensión abdominal.	TC con contraste Angio-TC abdominal si previo negativo y hay sospecha.
Trombosis venosa profunda de extremidades inferiores (TVP EEII)	TUMEFACCIÓN DOLOROSA de la extremidad (unilateral o bilateral)	Ecografía venosa de EEII
Tromboembolismo pulmonar (TEP)	DISNEA, habitualmente de inicio súbito, DOLOR COSTAL de características pleuríticas, expectoración hemoptoica	Angio-TC de tórax

ción de posibles casos, ayudar a que los médicos instauren el tratamiento adecuado y garantizar que todos los casos se documentan y comunican al Sistema Español de Farmacovigilancia correctamente.

Los profesionales sanitarios deben estar alerta a los signos y síntomas de tromboembolismo en pacientes con antecedente reciente (entre 3-21 días) de vacunación con vacunas vectorizadas con adenovirus (AstreZeneca o Janssen). A continuación se detallan recomendaciones para el diagnóstico, algoritmo de manejo, tratamiento, documentación y notificación de casos.

Tratamiento de eventos trombóticos con trombocitopenia sospechosos de reacción adversa a la vacuna (VITT)

- **Hospitalización** con vigilancia estrecha y monitorización de la cifra de plaquetas. Seguimiento por hematólogo con experiencia en trombocitopenia inducida por heparina.
- En ausencia de sangrado activo clínicamente relevante*, excepto hemorragia cerebral secundaria a infarto venoso, iniciar tratamiento anticoagulante alternativo a HBPM o HNF con:

- Argatroban iv (de elección si $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$)^{1,2}: Requiere monitorización del TTPA (intervalo terapéutico: 1,5-3,0)
- Bivalirudina iv^{1,2}: requiere monitorización del TTPA (intervalo terapéutico: 1,5-3,0)
- Fondaparinux sc³
- Rivaroxaban o Apixaban vo⁴

¹De elección en caso de trombosis graves: senos venosos cerebrales, TV esplácnica, TEP afectando ramas pulmonares principales o extenso, TVP de EEII extensa.

²En caso de trombocitopenia $< 30.000/\text{mm}^3$ o infarto hemorrágico secundario a TSVC buscar inicialmente rangos inferiores del intervalo terapéutico de TTPA

³En caso de trombocitopenia $< 30.000/\text{mm}^3$ valorar reducir al 50% la dosis correspondiente por peso

⁴Se pueden considerar en pacientes con trombosis "menos graves", sin sangrado activo y que mantienen una cifra de plaquetas $> 50.000/\text{mm}^3$

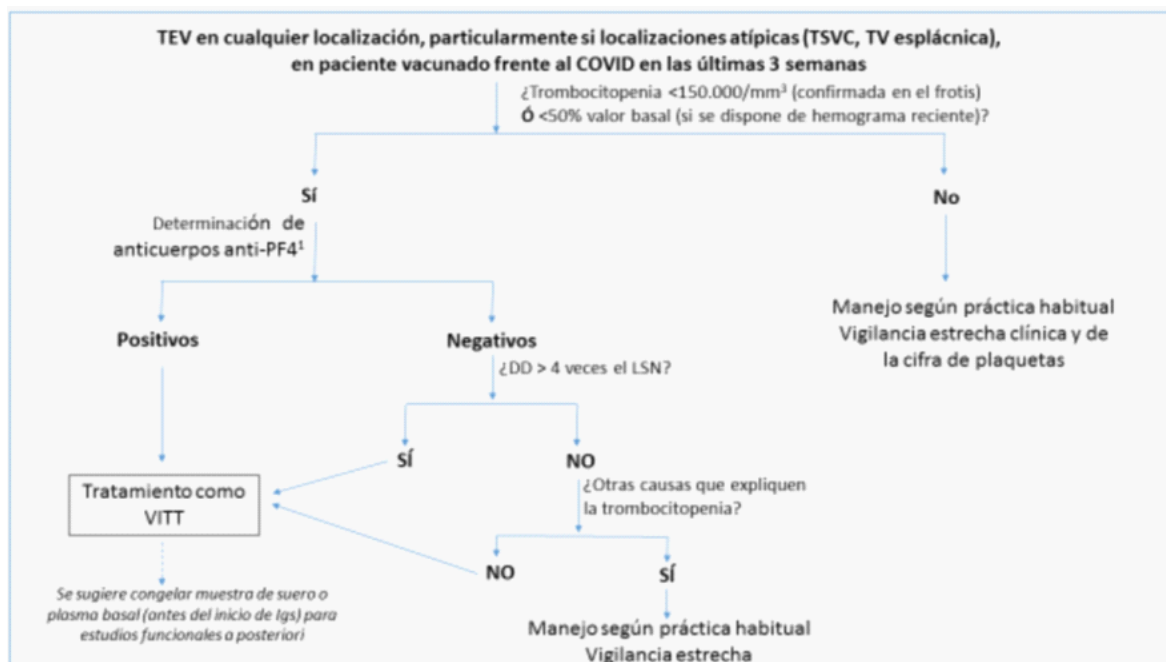
*En caso de sangrado activo clínicamente relevante, distinto de una hemorragia de SNC por infarto venoso, individualizar el balance riesgo/beneficio de iniciar un tratamiento anticoagulante

► **Contraindicada la transfusión de plaquetas** salvo que exista sangrado activo clínicamente relevante o necesidad de procedimiento invasivo con alto riesgo de sangrado.

► **Asociar** tratamiento con:

- Inmunoglobulinas iv: 1gr/Kg/día x 2 días (preferible) o 0,4gr/Kg/día x 5 días. No se precisa determinación previa de Igs, o bien
 - Plasmáféresis (reposición con albúmina): en caso de contraindicación para las Igs.
- En caso de sangrado activo e hipo-fibrinogenemia, administrar concentrado de fibrinógeno para mantener niveles $> 150 \text{ mg/dL}$.

Algoritmo de manejo de pacientes con sospecha de VITT (VACCINE-INDUCED IMMUNE THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIA)



¹ La determinación mediante ELISA resulta de mayor fiabilidad. En caso de anticuerpos anti-PF4 positivos por cualquier técnica, se sugiere congelar muestra de suero o plasma basal previo al inicio de Igs para estudios a posteriori sobre la capacidad de los anticuerpos del paciente de activar las plaquetas in vitro.

Abreviaturas: VITT: Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia; TSCV: trombosis de seno venoso cerebral; TV: trombosis venosa; LSN: Límite superior de la normalidad; DD-Dímero D.

NOTA: En la revisión periódica que se realiza junto con la AEMPS de los casos notificados, se observa que se han notificado más casos de TSCV sin trombocitopenia que los que cabría esperar para la población vacunada, incluso en el análisis estratificado por edades. En el momento actual se desconoce si se trata de otra entidad, si son casos en los que la trombocitopenia no se ha detectado de manera adecuada o en los que la cifra de plaquetas ha disminuido sin alcanzar el rango de trombocitopenia al partir de niveles basales de plaquetas elevados, de ahí

que se recomienda la vigilancia clínica estrecha y analítica diaria.

Recomendaciones para una documentación precisa y registro de los casos de trombosis asociada a trombocitopenia.

Ante una sospecha de caso, se notificará a la mayor brevedad a <https://www.notificaram.es>. Se recomienda recoger también el caso completo participando en los registros específicos que se están llevando por las sociedades científicas a nivel español y europeo.

Recomendaciones elaboradas por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), Sociedad Española de Neurología (SEN), Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM) y el grupo de vacunas de FACME.

Estas recomendaciones se actualizarán en base a la nueva información que se vaya conociendo.



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

"La prescripción de múltiples medicamentos en personas cercanas al final de la vida resulta molesta y a veces fútil, y se pueden reducir utilizando los criterios STOPPFrail".

INVESTIGACIÓN

Publicación de los estudios observacionales con medicamentos en el Registro Español de estudios clínicos

Nota de la AEMPS publicada el 14 de abril de 2021

Referencia: MUH (FV), 6/2021

- El Real Decreto 957/2020 de 3 de noviembre, prevé la publicación de información sobre los estudios observacionales con medicamentos que se llevan a cabo en el Registro Español de estudios clínicos (REec) (<https://reec.aemps.es>)
- La AEMPS ha puesto a disposición de los promotores de estos estudios la plataforma GESTO (<https://gesto.aemps.es/>), que permite registrar esta información, y que podrá consultarse a través de REec

El Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano, en vigor desde el 2 de enero de 2021, (ver nota informativa de la AEMPS MUH(FV) 17/2020) prevé (Artículo 6) la publicación en el Registro Español de estudios clínicos (REec) de la información sobre los estudios observacionales con medicamentos (EOM) que se realicen en España, y establece lo siguiente:

- Es responsabilidad del promotor del estudio observacional con medicamentos llevar a cabo la publicación del estudio en REec.
- La publicación de información en el REec es obligatoria para los estudios observacionales con medicamentos de seguimiento prospectivo y voluntaria para el resto de estos estudios.
- Al inicio del estudio, deberá publicarse información, al menos, del título, el promotor, los medicamen-

tos objeto del estudio, el objetivo principal y las fuentes de financiación. Esta información se actualizará en caso de modificaciones sustanciales a lo largo del estudio.

- Una vez finalizado el estudio, el promotor aportará información sobre los resultados obtenidos, tanto positivos como negativos, ya sea mediante un resumen de resultados o mediante una referencia bibliográfica de la publicación científica que los contenga.

Hasta la fecha, solamente estaba habilitada la inclusión en el REec de información de los ensayos clínicos con medicamentos; a partir de ahora, se posibilita registrar información sobre los EOM, a través de la plataforma telemática GESTO (Gestión de ESTudios Observacionales con medicamentos) puesta en marcha por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esta plataforma telemática está disponible a partir del 14 de abril

de 2021 en el siguiente enlace: <https://gesto.aemps.es/>.

Aunque como se indica más arriba, el registro es voluntario para los EOM que no sean de seguimiento prospectivo, su inclusión en el REec permitirá a los investigadores identificar sinergias en sus líneas de investigación y fomentar futuras colaboraciones entre equipos de investigación.

El Real Decreto 957/2020 también prevé que la AEMPS publique unas instrucciones en las que se indiquen los procedimientos, plazos y el formato de los datos que incluirá el REec. Dichas instrucciones se encuentran disponibles en la web de la AEMPS en Estudios observacionales con medicamentos de uso humano, en el epígrafe Nueva normativa vigente a partir del 2 de enero de 2021: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacionclinica_medicamentos/estudiospostautorizacion/#nor2021



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

FARMACOVIGILANCIA

Esmya (acetato de ulipristal 5 mg): levantamiento de la suspensión de comercialización, con restricciones en sus indicaciones debido al riesgo de daño hepático grave

Nota informativa de la AEMPS publicada el 12 de abril de 2021

Referencia: MUH (FV), 5/2021

- **Acetato de ulipristal 5 mg solo debe utilizarse para el tratamiento intermitente de los síntomas, de moderados a graves, de los miomas uterinos, en mujeres que no han alcanzado la menopausia, cuando la embolización de tales miomas y/o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado**
- **Se debe monitorizar la función hepática de las pacientes, antes de empezar el tratamiento, durante el mismo y una vez este haya finalizado**
- **No se debe iniciar el tratamiento si los niveles de transaminasas son superiores a 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN)**
- **Se suspenderá el tratamiento si los niveles de transaminasas son superiores a 3 veces superiores al LSN**
- **Se informará a las pacientes acerca del riesgo de daño hepático, instándolas a que interrumpan el tratamiento y acudan al médico en caso de que aparezcan signos y/ síntomas sugestivos del mismo**

En el año 2018, el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) evaluó el balance beneficio riesgo de Esmya, debido a la notificación de varios casos graves de lesión hepática. Como consecuencia de dicha evaluación, se restringieron las condiciones de uso del medicamento y se establecieron una serie de medidas para minimizar el riesgo de daño hepático (notas de seguridad de la AEMPS MUH (FV), 2/2018 y MUH (FV), 11/2018).

En 2020, a raíz de la notificación de un nuevo caso de fallo hepático que requirió trasplante a pesar del cumplimiento de las medidas de control de la función hepática establecidas, comenzó una nueva revisión del balance beneficio-riesgo de Esmya, suspendiéndose cautelarmente en marzo de ese año la comercialización del medicamento en la Unión Europea (UE) (nota de seguridad de la AEMPS: MUH (FV), 4/2020), seguido de una recomendación del PRAC de suspender su comercialización (MUH (FV) 11/2020).

Posteriormente a esta recomendación, considerando de nuevo los riesgos y beneficios de acetato de ulipristal y de otras alternativas de tratamiento (embolización, tratamiento quirúrgico), en particular en mujeres que no han alcanzado la menopausia, se concluye que la relación beneficio riesgo del acetato de ulipristal 5 mg es favorable exclusivamente para el tratamiento intermitente de los síntomas de modera-

dos a graves de los miomas uterinos, en mujeres que no han alcanzado la menopausia, cuando la embolización de tales miomas y/o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado. Esmya no debe utilizarse en el tratamiento prequirúrgico de los miomas uterinos por existir otras alternativas y no considerarse determinante para el éxito de la cirugía.

El 11 de enero de 2021 se adoptó la Decisión de la Comisión Europea correspondiente, mediante la cual se actualizaron la ficha técnica y el prospecto de Esmya y se levantaba la suspensión de comercialización. Ambos documentos pueden consultarse a través del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

Información para los profesionales sanitarios:

- El uso de acetato de ulipristal 5 mg solo debe ser considerado para el tratamiento intermitente de los síntomas, de moderados a graves, de los miomas uterinos, en mujeres que no han alcanzado la menopausia, cuando la embolización de tales miomas y/o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado.
- Es necesario vigilar la función hepática de todas las pacientes:
 - Antes de iniciar el tratamiento.
 - Durante el tratamiento, de forma

mensual durante los 2 primeros períodos de tratamiento. Para los períodos de tratamiento adicionales, se deben realizar pruebas de la función hepática antes de cada nuevo período de tratamiento y siempre que esté clínicamente indicado.

- A las 2-4 semanas tras la interrupción del tratamiento.
- No iniciar el tratamiento con acetato de ulipristal 5 mg si los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o de aspartato aminotransferasa (AST) son superiores a 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (de forma aislada o en combinación con bilirrubina).
- Interrumpir el tratamiento si la paciente presenta niveles de ALT o AST superiores a 3 veces el LSN.
- Informar a las pacientes acerca de:
 - Los riesgos asociados al tratamiento con acetato de ulipristal 5 mg y, muy especialmente, el riesgo de daño hepático que en raras ocasiones podría conducir al trasplante.
 - Los posibles signos y síntomas sugestivos de daño hepático.
 - La necesidad de interrumpir el tratamiento y contactar con su médico inmediatamente en caso de aparición de tales signos y síntomas.

Información para pacientes

- El tratamiento con acetato de ulipristal 5 mg puede producir daños en el hígado. Se han notificado casos de este tipo muy poco frecuentes aunque graves, para algunos de los cuales fue necesario recurrir al trasplante hepático.
- Para vigilar que no aparecen problemas de este tipo, su médico le realizará análisis de sangre: antes, durante y después de finalizar el

tratamiento con acetato de ulipristal 5 mg.

- Manténgase atenta para identificar los signos y síntomas que podrían indicar que su hígado no está funcionando adecuadamente, como dolor en la parte superior derecha del abdomen, náuseas, vómitos, falta de apetito, cansancio, color amarillo de la piel y/o del blanco de los ojos, orina oscura y heces de color pálido.

- En caso de que tales signos y/o síntomas aparezcan, deje de tomar los comprimidos de acetato de ulipristal 5 mg y póngase en contacto con su médico lo antes posible.
- Lea la tarjeta de información que viene dentro del envase del medicamento. Le será de utilidad para comprender mejor todos estos aspectos que acaban de explicarse en relación con el daño hepático. En cualquier caso, ante cualquier duda, consulte a su médico.

Esbriet (pirfenidona): actualización importante de seguridad y nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de daño hepático

Recientemente se han notificado casos graves de daño hepático inducido por fármacos en pacientes tratados con pirfenidona, algunos de ellos con desenlace mortal. Se piensa que la etiología de estas reacciones podría tener carácter idiosincrásico.

- Se debe monitorizar la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con pirfenidona, a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses mientras dure el tratamiento.
- Ante la aparición de signos y/o síntomas indicativos de daño hepático inducido por fármacos (por

ejemplo: fatiga, anorexia, molestias en hipocondrio derecho, coluria o ictericia), se deberá realizar de inmediato una evaluación clínica y monitorización de la función hepática del paciente.

- Un aumento de los niveles séricos de transaminasas podría requerir reducción de la dosis, interrupción o incluso suspensión permanente del tratamiento con pirfenidona.
- Si se produce un aumento significativo de los niveles de transaminasas, acompañado de hiperbilirrubinemia, o signos y síntomas clínicos indicativos de daño hepático inducido por fármacos se deberá

suspender el tratamiento con pirfenidona de forma permanente.

Durante el desarrollo clínico de la pirfenidona, se observó una mayor incidencia acumulada de efectos adversos hepáticos (la mayoría, anomalías en las pruebas de laboratorio) en pacientes que recibieron pirfenidona (9,5%) frente a los que recibieron placebo (4,3%).

Los datos disponibles indican que la mayoría de los efectos adversos hepáticos notificados en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización ocurrieron durante los primeros meses del tratamiento.

Vancomicina: reacciones adversas cutáneas graves y trastornos de la vista

Se han notificado asociadas al tratamiento con vancomicina, reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluido el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantematosa generalizada aguda, que pueden ser mortales o poner en peligro la vida del paciente. La mayoría de estas reacciones se produjeron en unos pocos días y hasta ocho semanas después de comenzar el tratamiento con vancomicina.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente las reacciones cutáneas.

Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, la vancomicina debe ser retirada inmediatamente y debe considerarse un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una de estas reacciones con el uso de vancomicina, este tratamiento no debe reiniciarse en ningún momento.

Vancomicina no está autorizada para su uso intracameral o intravítreo, incluida la profilaxis de la endoftalmitis.

Se han observado casos individuales de vasculitis hemorrágica oclusiva de la retina, incluida la pérdida permanente de la visión, después del uso intracameral o intravítreo de vancomicina durante o después de una cirugía de cataratas.



"Los ensayos clínicos son beneficiosos para los pacientes porque gracias a ellos pueden tener acceso temprano a los tratamientos más innovadores."

ERRORES DE MEDICACION

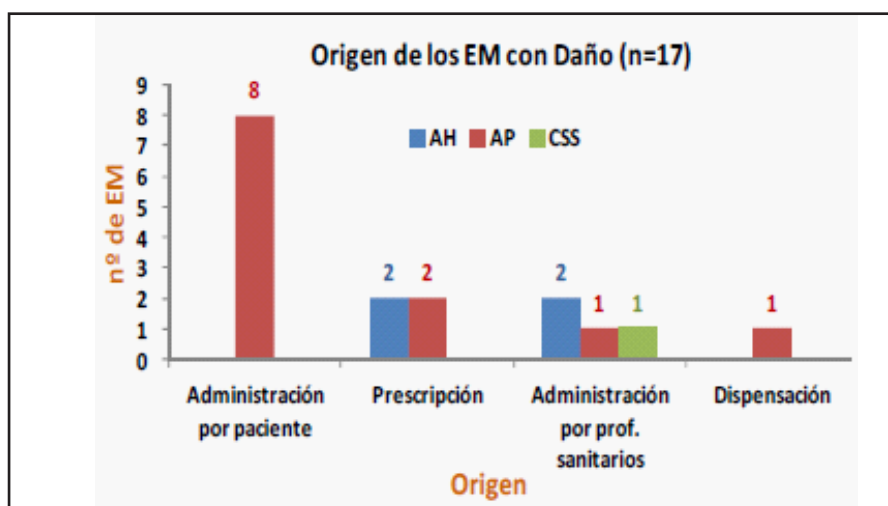
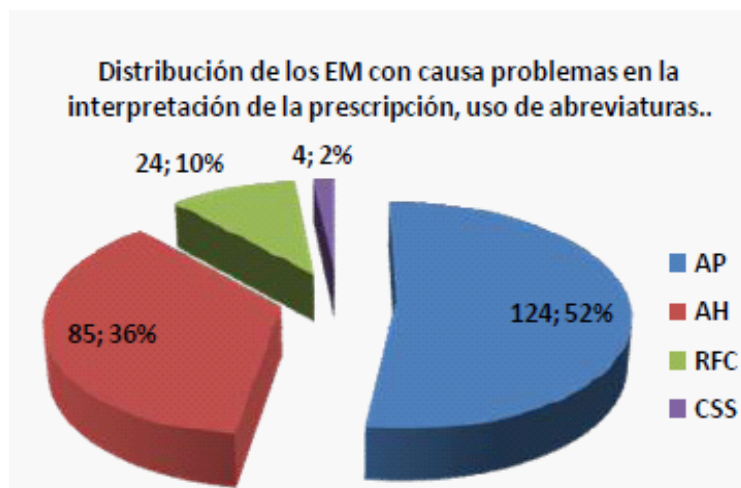
Problemas en la interpretación de la prescripción: uso de abreviaturas

Características del error

Durante el período 1 enero al 30 de junio de 2018, se han recibido en el Portal de Uso Seguro de Medicamentos 237 errores de medicación (EM) con causa los problemas en la interpretación de la prescripción y el uso de abreviaturas, de los que en 17 ocasiones se produjo daño al paciente. En los siguiente gráficos se muestra la distribución del total (n=237) por ámbito asistencial y según el origen del error, para los 17 casos (7,17%) con daño al paciente.

Algunos de los casos con daño al paciente:

- Paciente al que se prescribe fentanilo intranasal una dosis de 400 mcg para dolor irruptivo y se estaba administrando, por error, cuatro dosis (1.600 mcg). Parece ser, que confundió la indicación de realizar "4 pulsaciones para purgar el sistema" con la dosificación que se debía administrar. El paciente presentó un cuadro de neurotoxicidad con confusión y delirium.
- Paciente al que se prescribe Terbasmin® TH cada 6 horas "si presenta pitos o fatiga", pero lo interpreta, por error, como pauta de tratamiento de mantenimiento, sin leer "si pitos o fatiga". Presentó palpitaciones y malestar general.
- Paciente al que se prescribe 10 mg de metadona solución oral 10 mg/ml (1%) y el profesional en lugar de administrar 10 mg le administra, por error, 100 mg; es decir, se le administró 10 ml en lugar de 1 ml que corresponderían a los 10 mg. La paciente requirió ingreso en UCI durante un día y medio.



AP: Atención Primaria; AH: Atención Hospitalaria; RFC: Red de Farmacias Centinela; CSS: Centros Sociosanitarios

Recomendaciones

- Los problemas en la interpretación de la prescripción y el uso de abreviaturas no estandarizadas siguen siendo, una vez mas, una de las causas de errores de medicación que, en un porcentaje considerable, ocasionan daño al paciente.

- El profesional debe cerciorarse que el paciente ha comprendido bien la prescripción tanto la dosis como la forma de administrarlo, para tratar de evitar este tipo de errores.



"Existe una relación clara entre la cantidad de antibióticos usados en personas y animales y el desarrollo de resistencia bacteriana."

CASO CLÍNICO

**COVID positivo tras la segunda dosis de vacunación
¿qué significa?**

Ana CASAJÚS REY

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa.

Tras un año de investigación en el que se han llegado a comercializar cuatro vacunas diferentes para la prevención de la enfermedad causada por SARS-COV2, se han dado a conocer casos en los que diferentes profesionales de la salud han contraído la enfermedad a pesar de haber sido vacunados con una o incluso con las dos dosis de la vacuna que les correspondía. Esto ha dado lugar a miedo en la población general y a cuestionar si de verdad son eficaces las vacunas comercializadas.

Caso clínico:

A finales de Enero de 2021 el Dr. Peter Antevy, médico de emergencias pediátricas y director médico de EMS del Departamento de bomberos de Coral Springs en Florida publicaba el caso de dos sanitarios de su unidad que habían contraído la enfermedad por COVID19 después de más de una semana tras haber sido vacunados con la segunda dosis de la vacuna de Pfizer, ambos con síntomas leves y con valores de CT < 25 (CT-Cycle threshold- hace referencia al número de ciclos necesarios para amplificar el ARN viral para alcanzar un nivel detectable, cuanto más bajos sean los valores de CT re-

flejarían niveles virales más altos). Un estudio realizado por el New England Journal of Medicine mostró un 5% de probabilidades de ser positivo tras la segunda dosis de la vacuna.

Comentario:

A raíz del caso expuesto anteriormente, se han planteado las diferentes razones por las que se puede tener una PCR positiva entre dosis o incluso al finalizar la vacunación completa (es decir, tras dos dosis de la vacuna) contra la enfermedad causada por SARS-COV2.

A este planteamiento y tras haber investigado acerca de ello podemos responder que las personas que tienen una PCR positiva tras la primera o segunda dosis de la vacuna no es debido a la vacuna en sí, dado que los test que se realizan no detectan de forma exclusiva la proteína del SPIKE que es lo que codifican las vacunas. Por lo tanto, tener una PCR positiva es debido a que la persona está infectada en ese momento (dado que el desarrollo de anticuerpos no es inmediato) o porque han estado infectadas de forma reciente, no significando necesariamente que sean contagiosas. A pesar de ello,

es importante saber que, aunque las vacunas no alcancen una eficacia del 100%, reducen significativamente el desarrollo de sintomatología grave en la población y por lo tanto reducen la mortalidad por la enfermedad.

A lo largo de estos pocos meses de vacunación, han ido surgiendo muchas dudas acerca de si una vez que hemos sido contagiados previamente por COVID19 se debería de recibir la vacuna o también la duda de si nos contagiáramos entre dosis, deberíamos recibir la segunda dosis.

Acerca de esta cuestión podemos afirmar que es importante recibir la vacunación completa ya que la vacuna te va a dar una respuesta específica contra una parte de una proteína que nosotros sabemos que juega un papel importante en la infección. Por lo que al recibir la vacuna vas a desarrollar anticuerpos neutralizantes en contraposición a una respuesta inmune amplia que sucede cuando contraes la enfermedad, ya que muchos de los anticuerpos que desarrollamos de forma natural tras contraer la infección no son protectores y no previenen el desarrollo de una nueva infección por el mismo agente infeccioso.

Referencias:

Robert D. Glatter, MD; Peter M. Antevy, MD; Angela L. Rasmussen, MA, MPhil, PhD; Nicole M. Iovine, MD, PhD. (2021, March 9). COVID Positive After Two Vaccine Doses? What It Means? Medscape. <https://www.medscape.com/viewarticle/945798>

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. Ana Casajus Rey, Dra. Diana María Campodónico, Dra. Antia Gómez Fernández, 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**

