



## *Esketamina: una nueva opción para la depresión resistente*

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

- La curva dosis-respuesta en el ensayo clínico

#### ARTÍCULO

- Esketamina: una nueva opción para la depresión resistente

#### FARMACOGENÉTICA

- Ajuste de dosis de siponimod de acuerdo con el genotipo de CYP2C9

#### MEDICINA PREVENTIVA

- Precauciones adicionales en el Hospital Universitario de la Princesa. Informe 2020

#### VACUNAS COVID-19

- Vacunas frente a la COVID-19: actualización sobre la evaluación de miocarditis/pericarditis
- Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca) y síndrome de fuga capilar sistémica

#### ERRORES DE MEDICACIÓN

- Medicamentos extranjeros
- Versatis 5% apósito adhesivo medicamentoso (lidocaína)

#### CASO CLÍNICO

- Episodio trombótico relacionado con vacunación para SARS-CoV-2 (Astrazeneca)

### 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

### MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS

Eva Rodríguez Perera  
Elena Pintos Sánchez

### COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Marta de los Ríos Rodríguez

### CONTROL DE CALIDAD

M<sup>a</sup> Eugenia Flores Ruiz

### ENFERMERA DE ENSAYOS

Tamara de la Torre Muñoz

### INVESTIGADORES

### PREDOCTORALES:

Gonzalo Villapalos García

### MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Diana María Campodónico

### PREDOCTORALES:

Gonzalo Villapalos García

### MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Diana María Campodónico

### TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

### SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

### 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

## La curva dosis-respuesta en el ensayo clínico

En un reciente experimento de mi laboratorio, la becaria ya doctora Cristina Ruiz reTras años de polémica, la FDA acaba de aprobar el primer fármaco que podría modificar el curso natural de la enfermedad de Alzheimer (EA), enlenteciendo su progresión imparable hacia la demencia. Se trata del aducamumab, un anticuerpo monoclonal contra la forma agregada del péptido amiloide beta (A $\beta$ ). La historia comenzó con un estudio fase II realizado en 165 pacientes con diagnóstico clínico de EA prodrómica (deterioro cognitivo leve, asociado a la EA) y EA leve. Los 5 grupos de pacientes se trataron con aducamumab en infusión intravenosa mensual a las dosis de 1, 3, 6 ó 10 mg/kg de peso durante 1 año, más un grupo placebo. Se observó una reducción de la densidad de placas de A $\beta$  en varias regiones del cerebro, visualizadas con PET, en forma dependiente de la dosis (3, 6 y 10 mg/kg). Aunque la monitorización de la actividad cognitiva tenía un carácter meramente exploratorio, dado el limitado tamaño de la muestra, se apreció que el deterioro cognitivo en 1 año mostró una tendencia a frenarse, particularmente a las dosis de 6 y 10 mg/kg (S. Sevigny y col. Nature, 2016; 537:50-56).

Desde el punto de vista farmacológico la elección de las cuatro dosis del fármaco tiene limitaciones si se quisiera construir una curva dosis-respuesta (CDR) con puntos suficientes para determinar los parámetros que dictan los clásicos postulados de Alfred Joseph Clark, léanse la dosis umbral, la proporcionalidad entre el efecto y el número de receptores ocupados, la dosis eficaz 50, el efecto máximo o la potencia. En el ejemplo que nos ocupa, el receptor para el anticuerpo adacumumab es un agregado del péptido A $\beta$  de 42 aminoácidos; esta interacción proteína-proteína no es susceptible de análisis siguiendo los postulados de Clark, que se asentaron sobre la base de experimentos in vitro y con pequeñas moléculas (agonistas) que se unían a su receptor en forma dependiente de la concentración. Esas curvas de la clásica farmacología general contienen 10-20 puntos. En los estudios en modelos animales, la CDR tiene que ser necesariamente reducida. Lo impone la complejidad del ensayo clínico.

La cuantificación de la eficacia (y seguridad) de un fármaco en un modelo animal de enfermedad por ejemplo, el ratón transgénico portador de la mutación SOD-1G93A, la más frecuente en pacientes de esclerosis lateral amiotrófica (ELA), es más compleja, en comparación con los experimentos in vitro. El potencial efecto terapéutico de un fármaco para retrasar el inicio de la enfermedad, o para frenar su progresión (parálisis muscular por degeneración de la motoneurona), tiene que explorarse con administraciones crónicas del fármaco o el placebo a grupos numerosos de ratones a varios niveles de dosis, vía oral o intraperitoneal. Además, hay que explorar semanalmente el peso de los animales (pérdida por atrofia muscular debida a la parálisis), signos neurológicos y movilidad, y marcadores relacionados con el número de motoneuronas en médula espinal y corteza motora, así como marcadores neuroinflamatorios en esos tejidos y en sangre. ¿Cuántas dosis podemos explorar en un experimento como este (ensayo preclínico) que requiere grupos de 20 ratones para obtener poder estadístico suficiente con el fin de discernir si las sutiles diferencias encontradas en los distintos grupos de ratones (placebo y con tratamiento activo) despliegan significación estadística?. La respuesta es clara: pocas; 2-3 dosis a lo sumo. ¿Y cómo las elegimos? Pues con una buena dosis de intuición, fundamentada en los datos obtenidos en modelos animales. Un fármaco cuya diana resida en una vía patogénica de la ELA, por ejemplo el receptor purinérgico P2X7 que activa el proceso neuroinflamatorio, se une a este receptor con una Kd de 10-9 molar (rango nanomolar). Es, ciertamente, un fármaco potente que debería abortar el proceso neuroinflamatorio in vivo con unos pocos miligramos por kilogramo de peso en el ratón.

Spongamos que el fármaco explorado en el modelo de ELA, tras su administración durante 2-3 meses (este ratón muere a los 5-6 meses en comparación con

el silvestre que vive 2-3 años), retrasa el inicio de la enfermedad 1 mes (que equivaldría a varios años de vida en el ser humano) y que queremos extrapolar este hallazgo a la clínica. ¿Cómo determinaríamos su rango de dosis segura (escalado en la fase I del ensayo clínico) y por cual empezaríamos a administrarla en voluntarios sanos?. Difícil pregunta a la que responde en base a los criterios de las dosis que producen toxicidad en el ratón, corrigiendo por un factor de 10 cuando se quiere hacer un estudio de fase I en humanos por primera vez. Por ejemplo, 10 mg/kg en el ratón de aducamumab equivaldrían a 1 mg/kg en voluntarios sanos. Hay otros muchos criterios que intervienen en esta extrapolación entre otros, metabolismo del fármaco, gasto cardiaco, superficie corporal o su unión a proteínas plasmáticas. Todos condicionan la velocidad de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco, que puede diferir notablemente entre los animales de laboratorio y los voluntarios sanos. En cualquier caso, el criterio de prudencia, con dosis iniciales a la baja, debe estar siempre presente.

En principio, el fase II del aducamumab en pacientes de EA estuvo bien diseñado en lo que respecta a las 4

dosis elegidas. Así se pudo determinar la dosis umbral (3 mg/kg) y la dosis que produjo el efecto máximo (10 mg/kg). Esta información fue muy valiosa para determinar el rango de dosis en los dos ensayos clínicos de fase III, que siguieron al fase II, los denominados EMERGE y ENGAGE. La dosis más alta (10 mg/kg) produjo efectos positivos en un estudio, pero no en el otro. No sabemos si una dosis mayor de aducamumab (por ejemplo, 20 mg/kg) habría aportado datos positivos en ambos estudios, suponiendo que esa dosis fuera segura. En cualquier caso, Biogen decidió interrumpir los dos estudios siguiendo un criterio de futilidad.

La importancia del rango de dosis en el ensayo clínico se ilustra con el hecho siguiente: un análisis posterior de subgrupos de pacientes demostró que la dosis de 10 mg/kg del anticuerpo resultó ser eficaz tanto en pruebas cognitivas como en las de imagen, en los dos estudios de fase III. Tras una gran controversia sobre la validez de estos resultados post hoc de una sola dosis del fármaco, y desoyendo la opinión de comisiones de expertos, la FDA ha dado luz verde al aducamumab. Quizás, una vez más, los criterios políticos y económicos han pesado más que los científicos. Y también habrá influido

la presión de los pacientes y familiares que esperan la llegada del mágico aducamumab, a 40.000 euros por año de tratamiento. Eso sí, la FDA exige a Biogen que haga el tercero (¿y definitivo?) Ensayo clínico de fase III. ¿Con qué dosis? Imagino que con la de 10 mg/kg, la única potencialmente eficaz. Es una "curva" dosis respuesta con un solo punto, todavía no descrita matemáticamente.

Un último apunte ilustra la importancia de la CDR en el ensayo clínico. Cuando llegaron a la clínica fármacos como el captopril (hipertensión), los estrógenos (contracepción) o el propranolol (varias enfermedades cardiovasculares), las dosis elevadas que se utilizaron inicialmente se fundamentaron en ensayos clínicos en los que no se había explorado la relación dosis-efecto. Estudios posteriores demostraron que dosis más reducidas producían el efecto deseado, pero con menor coste de efectos adversos. Para pensar.

Antonio G. GARCÍA

Médico y farmacólogo clínico

Catedrático emérito de la UAM

Presidente de la Fundación Teófilo

Hernando

## ARTÍCULO

### *Esketamina: una nueva opción para la depresión resistente*

Itziar LEAL LETURIA y María BLANCO CAÑAS

Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario de la Princesa

Los trastornos depresivos representan la principal causa de discapacidad en el mundo, siendo una de las enfermedades que ocasionan el mayor número de bajas laborales y costes asociados. Los antidepresivos pueden tardar incluso meses en lograr respuesta y remisión (1). La Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) es el término clínico utilizado para definir la subpoblación de pacientes con respuesta inadecuada a dos o más antidepresivos (2); se estima que el 30% de pacientes con trastorno depresivo mayor son resistentes al tratamiento. Estos pacientes presentan un mayor riesgo de recaídas posteriores y suicidio (3,4). Los pacientes con DRT también tienen el doble de probabilidades de ser hospitalizados, incurriendo en costos médicos adicionales (3,5).

Las opciones terapéuticas para este trastorno se limitan fundamentalmente a la modulación del sistema monoaminérgico, lo que puede explicar esas tasas tan bajas de respuestas según se recoge en el estudio STAR\*D (6). Actualmente se observa creciente interés en el estudio de la modulación del sistema glutamatérgico, puesto que se ha demostrado que actúa en la sinaptogénesis y la neuroplasticidad, estando el defecto de estas funciones en relación con el desarrollo de la depresión (7).

En este contexto se ha aprobado la esketamina intranasal como tratamiento para este tipo de pacientes. El desarrollo de este medicamento incluye numerosos estudios que apoyan su seguridad a corto y largo plazo en pacientes con DRT (1).

La esketamina comercializada con el nombre de como Spravato® (Janssen), es el enantiómero S de la ketamina y fue aprobado el 5 de marzo de 2019 como antidepresivo por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), después de demostrar su eficacia en pacientes de depresión resistente (10).

La esketamina es un antagonista no selectivo y no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). A través del antagonismo del receptor de NMDA, la esketamina produce un aumento transitorio de la liberación de glutamato lo que hace que aumente la estimulación del receptor de ácido N-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) aumentando la señalización neurotrófica pudien-

do contribuir al restablecimiento de la función sináptica en estas regiones cerebrales implicadas en la regulación del estado de ánimo y del comportamiento emocional. El restablecimiento de la neurotransmisión dopaminérgica en las regiones cerebrales implicadas en la recompensa y la motivación, y la disminución de la estimulación de las regiones cerebrales implicadas en la anhedonia, pueden contribuir a la respuesta rápida (9).

La acción de la esketamina sobre los receptores AMPA puede, en última instancia, mejorar la plasticidad neuronal y la sinaptogénesis a través de las vías de señalización que dan como resultado una mayor producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que se reduce en la corteza prefrontal y el hipocampo cuando se sufre estrés y depresión (8).

**Indicaciones terapéuticas**

Spravato®, en combinación con un antidepresivo ISRS o IRSN, está indicado en adultos con DRT, que no han respondido al menos a dos tratamientos diferentes con antidepresivos en el episodio depresivo moderado o grave actual (10).

**Posología y forma de administración**

La dosis recomendada de Spravato® se muestra en las tablas 2 y 3. Se recomienda mantener en la fase de mantenimiento la dosis que reciba el paciente al final de la fase de inducción. Deben hacerse ajustes de la dosis basados en la eficacia y la tolerabilidad de la dosis previa. Durante la fase de mantenimiento, la dosis de Spravato debe individualizarse a la frecuencia más baja para mantener la remisión/respuesta (10).

dos por un profesional sanitario hasta que se considere que están clínicamente estables y listos para abandonar el centro sanitario (10).

**Reacciones adversas**

Las reacciones adversas (tabla 4) observadas con más frecuencia en pacientes con depresión resistente al tratamiento tratados con Spravato® fueron mareos (30%), náuseas (27%), disociación (26%), cefalea (24%), somnolencia (18%), vértigo (18%), disgeusia (17%), hipostesia (11%) y vómitos (10%) (10).

**Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, ketamina, o a alguno de los excipientes.
- Pacientes en quienes el aumento de la presión arterial o de la presión intracraneal suponga un riesgo grave:
  - Pacientes con vasculopatía aneurismática (incluida la de vasos intracraneales, torácicos o de la aorta abdominal o de arterias periféricas).
  - Pacientes con antecedentes de hemorragia intracerebral.
  - Episodio cardiovascular reciente (en las seis semanas previas) incluido infarto de miocardio (10).

No se recomienda utilizar Spravato® durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con Spravato®, el tratamiento se debe suspender y se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto y de las opciones clínicas y terapéuticas lo antes posible. Se desconoce si esketamina se excreta en la leche materna. En el caso de lactancia materna, hay que decidir si se interrumpe la lactancia o si se suspende/descarta el tratamiento con Spravato® teniendo en cuenta el efecto beneficioso de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la madre (10).

El desarrollo clínico de la esketamina intranasal incluye numerosos estudios fase I, fase II y los estudios pivotaes en fase III, 3 a corto plazo (TRANSFORM 1, TRANSFORM 2 y TRANSFORM 3) y 2 a largo plazo (SUSTAIN 1 y SUS-

**Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos (11).**

ABSORCION	DISTRIBUCION
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biodisponibilidad: ~48%.</li> <li>• Tmax: ~20–40 min.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volumen distribución: ~709 L (basado en adm. IV.).</li> <li>• Unión a proteínas: ~43–45%.</li> </ul>
METABOLISMO	ELIMINACION
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolito inicial principal, noresketamina (menos activo que el fármaco original).</li> <li>• Metabolismo mediado por isoenzimas del citocromo P450: 2D6 y 3A4, con alguna mediada por 2C9 y 2C19.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vida media terminal: 7-12 h.</li> <li>• Urinario: metabolitos, 78%.</li> <li>• Heces: metabolitos, &lt;2%.</li> </ul>

**Tabla 2. Posología recomendada de Spravato® en adultos <65 años (11).**

FASE DE INDUCCION	FASE DE MANTENIMIENTO
<p><b>Semanas 1-4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis inicial del día 1: 56 mg.</li> <li>• Dosis posteriores: 56 mg u 84 mg dos veces por semana.</li> <li>• Hay que evaluar los signos de efectos beneficiosos del tratamiento al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.</li> </ul>	<p><b>Semanas 5-8:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 56 mg u 84 mg una vez por semana.</li> <li>• Desde la semana 9: 56 mg u 84 mg cada 2 semanas o una vez por semana.</li> <li>• La necesidad de continuar el tratamiento debe reexaminarse periódicamente.</li> </ul>

El aerosol intranasal de esketamina fue aprobado por la FDA como Spravato®, un dispositivo con un total de 32,3 mg de hidrocloreuro de esketamina, lo que equivale a 28 mg de esketamina en 0,2 ml de una solución acuosa transparente e incolora de pH 4,5. En la tabla 1 se pueden sus características farmacocinéticas.

Cada dispositivo contiene dos aerosoles, uno para cada orificio nasal y un "dispositivo completo" se indica con dos puntos verdes. Se requiere una pulverización en cada fosa nasal para una dosis de 28 mg (9).

Spravato® está diseñado para su administración por el propio paciente bajo la supervisión directa de un profesional sanitario. Antes de la administración de Spravato® debe determinarse la presión arterial. No debe administrarse Spravato® si un aumento de la presión arterial o de la presión intracraneal supone un riesgo grave (10).

**Observación después de la administración**

Debido a la posibilidad de sedación, disociación y elevación de la presión arterial, los pacientes deben ser vigila-



TAIN 2) (12-16). Hay otros dos ensayos de fase III actualmente en curso que también se encuentran evaluando la eficacia y la seguridad a largo plazo de la esketamina (17,18). Los estudios han demostrado que el tratamiento de este nuevo antidepressivo en combinación con un antidepressivo oral presenta una superioridad clínicamente significativa en comparación con un antidepressivo más placebo para la prevención de recaídas en pacientes con TDR aunque se deberá continuar la investigación con futuros estudios para analizar la relación beneficio-riesgo del tratamiento a largo plazo.

Existe una necesidad de proporcionar a las personas con Trastorno De-

presivo Mayor que se encuentran en una emergencia psiquiátrica tratamien-

puede llegar a suponer una revolución en el mecanismo de acción y en los de-

**Tabla 3. Posología recomendada de Spravato en adultos ≥ 65 años (10).**

FASE DE INDUCCION	FASE DE MANTENIMIENTO
<p>Semanas 1-4:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis inicial del día 1: 28 mg.</li> <li>Dosis posteriores: 28 mg, 56 mg u 84 mg dos veces por semana, todos los cambios de dosis deben hacerse en incrementos de 28 mg.</li> </ul>	<p>Semanas 5-8:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>28 mg, 56 mg u 84 mg una vez por semana; todos los cambios de dosis deben hacerse en incrementos de 28 mg.</li> <li>Desde la semana 9: 28 mg, 56 mg u 84 mg cada 2 semanas o una vez por semana, todos los cambios de dosis deben hacerse en incrementos de 28 mg.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hay que evaluar los signos de efectos beneficiosos del tratamiento al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La necesidad de continuar el tratamiento debe reexaminarse periódicamente.</li> </ul>

tos que puedan reducir rápidamente sus síntomas depresivos por lo que consideramos que este nuevo fármaco

safios que cubre en cuanto a su rapidez de acción, tolerabilidad y eficacia.

**Tabla 4. Reacciones adversas descritas con Spravato®**

	MUY FRECUENTES	FRECUENTES	POCO FRECUENTES
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Disociación.	Estado de ánimo eufórico, agitación, ansiedad, ilusión, irritabilidad, crisis de angustia, alteración de la percepción del tiempo, alucinaciones (incluyendo las visuales), desrealización.	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos, cefalea, disgeusia, somnolencia, hipoestesia.	Deterioro mental, temblor, letargo, disartria, parestesia, sedación.	
<b>Trastornos oculares</b>		Visión borrosa	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Vértigo.	Hiperacusia, acúfenos.	
<b>Trastornos cardíacos</b>		Taquicardia.	
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión.	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Molestias nasales, sequedad nasal (incluyendo costras nasales), prurito nasal.	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas, vómitos.	Sequedad de boca, hipoestesia oral.	Hipersecreción salival.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Hiperhidrosis.	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Polaquiuria, disuria, urgencia miccional.	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Sensación anormal, sensación de embriaguez, sensación de cambio de temperatura corporal.	
<b>Exploraciones complementarias</b>		Aumento de la presión arterial.	

## REFERENCIAS

- González Pinto A. Esketamina intranasal para la depresión resistente. Un nuevo escenario. *Psiquiatría Biológica* 2020; 27 (1): 9-15.
- Garay RP, Zarate CA, Jr., Charpeaud T, et al. Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(6): 593-609.
- NIHR Innovation Observatory. Esketamine for treatment-resistant depression. 2017; <http://www.io.nihr.ac.uk/report/esketamine-for-treatment-resistant-depression/>. Accessed 2019 Jan 29.
- Thase ME. Treatment-resistant depression: prevalence, risk factors, and treatment strategies. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(5):e18.
- Gaynes BN, Asher G, Gartlehner G, et al. Definition of treatment-resistant depression in the medicare population. (Technology assessment program project ID. PSYT0816) Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2018 <https://www.cms.gov/Medicare/Coverage/>.
- Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Spencer D, Fava M. The STAR\*D study: treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med*. 2008 Jan;75(1):57-66. doi:10.3949/ccjm.75.1.57.PMID: 18236731.
- Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:88-109.
- DeterminationProcess/downloads/id105TA.pdf. Accessed 2019 Jan 28.
- Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med* 2016; 22: 238–249.
- Tibensky BN, de Léséleuc L, Perras C, et al. Esketamine for Treatment-Resistant Depression. 2019 Apr 1. In: CADTH Issues in Emerging Health Technologies. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016- 176. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542712/>
- SPRIVATO® (esketamine) nasal spray. Full prescribing information. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211243lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211243lbl.pdf) (2019, accessed 6 May 2020).
- Janssen Research & Development, LLC. NCT02417064: A study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of fixed doses of intranasal esketamine plus an oral antidepressant in adult participants with treatment-resistant depression (TRANSFORM-1). *ClinicalTrials.gov*. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2019: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02417064>. Accessed 2019 Jan 25.
- Janssen Research & Development, LLC. NCT02418585: A study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of flexible doses of intranasal esketamine plus an oral antidepressant in adult participants with treatment-resistant depression (TRANSFORM-2). *ClinicalTrials.gov*. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2018: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02418585>. Accessed 2019 Jan 25.
- Janssen Research & Development, LLC. NCT02422186: A study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of intranasal esketamine plus an oral antidepressant in elderly participants with treatment-resistant depression (TRANSFORM-3). *ClinicalTrials.gov*. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2018: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422186>. Accessed 2019 Jan 25.
- Janssen Research & Development, LLC. NCT02493868: A study of intranasal esketamine plus an oral antidepressant for relapse prevention in adult participants with treatment-resistant depression (SUSTAIN-1). *ClinicalTrials.gov*. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2019: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02493868>. Accessed 2019 Jan 25.
- Janssen Research & Development, LLC. NCT02497287: A long-term, safety and efficacy study of intranasal esketamine in treatment-resistant depression (SUSTAIN-2). *ClinicalTrials.gov*. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2018: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02497287>. Accessed 2019 Jan 25.
- Janssen Research & Development, LLC. NCT02782104: A long-term safety study of intranasal esketamine in treatment-resistant depression (SUSTAIN-3). *ClinicalTrials.gov*. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2019: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02782104>. Accessed 2019 Jan 25.
- Janssen Research & Development, LLC. NCT03434041: A study to evaluate the efficacy, pharmacokinetics, safety and tolerability of flexible doses of intranasal esketamine plus an oral antidepressant in adult participants with treatment-resistant depression. *ClinicalTrials.gov*. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2019: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03434041>. Accessed 2019 Jan 25.

## FARMACOGENÉTICA

## Ajuste de dosis de siponimod de acuerdo con el genotipo de CYP2C9

Iván MONGE LOBO<sup>1</sup>, Pablo ZUBIAUR PRECIOSO<sup>2</sup>, Francisco ABAD SANTOS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de la Princesa

<sup>2</sup>Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

El siponimod es un fármaco indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) con enfermedad activa evidenciada por recaídas o características de imagen de actividad inflamatoria. Perteneció a la clase de fármacos denominados moduladores del receptor de la esfingosina 1-fosfato (S1P). Este fármaco se une selectivamente a dos de los cinco receptores acoplados a proteínas G de la S1P, en concreto a S1P1 y S1P5 induciendo la internalización de estos receptores. Así, disminuye la capacidad de estos receptores de la S1P de los linfocitos T y B para producir su salida de los ganglios linfáticos. Mediante este mecanismo se reduce la circulación de los linfocitos T en el sistema nervioso central (SNC), limitando la inflamación que se produce en la esclerosis múltiple

[1]. Además, los moduladores del receptor de la S1P pueden atravesar la barrera hematoencefálica y actuar sobre células como neuronas, astrocitos, células de la glía y oligodendrocitos ejerciendo funciones de proliferación, diferenciación y neuroprotección [1].

Se metaboliza principalmente a través de la isoforma del citocromo P450 (CYP) 2C9 (CYP2C9) (79,3%) y, en menor grado, mediante CYP3A4 (18,5%). Sus metabolitos principales, M3 y M17, no presentan actividad farmacológica que contribuya al efecto clínico ni a la seguridad del fármaco en los pacientes. En 2019, la Agencia Europea del medicamento (EMA) aprobó el fármaco siponimod con nombre comercial Mayzent® y desarrollado por la compañía farmacéutica Novartis (Suiza). Este medicamento puede pro-

ducir efectos adversos como cefalea, mareo, hipertensión, náuseas, diarrea, infecciones por virus herpes zóster, y otros más graves como linfopenia, edema macular, convulsiones, bloqueo auriculoventricular y bradicardia.

El fenotipo metabolizador de CYP2C9 es un predictor de los niveles de siponimod en plasma [2]. En 2020, el Grupo de Trabajo Holandés de Farmacogenética (DPWG) publicó en su actualización de guías las recomendaciones de las dosis terapéuticas basadas en el genotipo de CYP2C9 [3]. Existen varios alelos de CYP2C9, pero, en población caucásica, los más frecuentes son: CYP2C9\*1 (de función normal), \*2 (de pérdida parcial de función) y \*3 (de pérdida completa de función). A estos alelos se les asigna una actividad individual de 1, 0,5 y

0, respectivamente. En función de la presencia de dos de estos alelos, se clasifica a los pacientes en un fenotipo metabolizador:

- normal (NM) cuando el paciente es portador de dos alelos funcionales (genotipo \*1/\*1) o de un alelo

funcional y otro de pérdida parcial de función (genotipo \*1/\*2) (estos presentan una puntuación total de la actividad, o *activity score* (AS) de 1,5 a 2);

- intermedio (IM) cuando el paciente presenta un alelo funcional y uno

con pérdida completa de función (genotipo \*1/\*3) o dos alelos de pérdida parcial de función (genotipo \*2/\*2) (AS=1); y

- lento (PM) cuando el paciente es portador de un alelo con pérdida parcial de función y otro con pérdida

completa de función (genotipo \*2/\*3) o de dos alelos con pérdida completa de función (genotipo \*3/\*3) (AS= de 0 a 0,5).

Existen otros alelos de CYP2C9 como CYP2C9\*8

o CYP2C9\*11, que presentan pérdida completa de función (actividad individual de 0). Sin embargo, dada su baja prevalencia, no es imprescindible su genotipado, aunque sí recomendable. En la Tabla 1 se resumen los tres fenotipos que se asignan a cada genotipo existente y el Activity Score de cada genotipo.

El inicio del tratamiento con siponimod ha de realizarse con un ajuste de dosis durante 5 días seguido de una dosis de mantenimiento que comienza a partir del día 6 [4]. Se debe genotipar CYP2C9 y ajustar la pauta en función del resultado. Para el genotipo CYP2C9\*1/\*1 la dosis de mantenimiento recomendada tras el ajuste de dosis es de 2 mg al día. Siponimod está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9\*3/\*3 (0,3-0,4% de la población caucásica). En la Tabla 2 se indican las recomendaciones de ajuste de dosis y mantenimiento en los 6 días de inicio de tratamiento. Los pacientes con genotipos CYP2C9\*2/\*3 (1,4-1,7% de la población caucásica) o \*1/\*3 (9-12% de la población caucásica) deben usar una dosis de mantenimiento reducida de 1 mg una vez al día. Durante los primeros 6 días de inicio del tratamiento, la dosis diaria recomendada se debe tomar una vez al día por la mañana, con o sin alimentos.

**Tabla 1. Asignación del fenotipo metabolizador CYP2C9 de siponimod de acuerdo con los genotipos.**

Fenotipo	Normal (NM)		Intermedio (IM)	Lento (PM)	
AS	2	1,5	1	0,5	0
Genotipo	CYP2C9*1/*1	CYP2C9*1/*2	CYP2C9*1/*3 CYP2C9*2/*2	CYP2C9*2/*3	CYP2C9*3/*3

**Tabla 2. Recomendación de ajuste de dosis y de mantenimiento en el inicio de tratamiento de siponimod.**

FENOTIPO	DOSIS INICIAL	DOSIS MANTENIMIENTO
NORMAL	Día 1: 0,25 mg Día 2: 0,25 mg Día 3: 0,50 mg Día 4: 0,75 mg Día 5: 1,25 mg	2 mg
INTERMEDIO	Día 1: 0,25 mg Día 2: 0,25 mg Día 3: 0,50 mg Día 4: 0,75 mg Día 5: 1,25 mg	1 mg <sup>1</sup>
LENTO <sup>2</sup>	Día 1: 0,25 mg Día 2: 0,25 mg Día 3: 0,50 mg Día 4: 0,75 mg Día 5: 1,25 mg	1 mg

<sup>1</sup>La ficha técnica de siponimod y las recomendaciones del DPWG establecen una dosis de mantenimiento para pacientes con genotipo \*2/\*2 de 2 mg, a pesar de que estos presentan una actividad metabólica similar a los \*1/\*3 (AS=1, IM); por tanto, se debe vigilar la aparición de reacciones adversas en estos pacientes.

<sup>2</sup>Esta dosis es para los pacientes CYP2C9\*2/\*3 porque el siponimod está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9\*3/\*3.

**REFERENCIAS**

1. Chun J, Giovannoni G, Hunter SF. Sphingosine 1-phosphate Receptor Modulator Therapy for Multiple Sclerosis: Differential Downstream Receptor Signalling and Clinical Profile Effects. *Drugs*. 2021;81(2):207-231.
2. Gardin A, Shakeri-Nejad K, Feller A, Huth F, Neelakantham S, Dumitras S. Siponimod pharmacokinetics, safety, and tolerability in combination with the potent CYP3A4 inhibitor itraconazole in healthy subjects with different CYP2C9 genotypes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(11):1565-1574.
3. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) Guidelines May 2020. Disponible en: <https://www.knmp.nl/downloads/pharmacogenetic-recommendations-12maart-2021.pdf> (Acceso: Abril 2021)
4. Ficha técnica de Mayzent ®. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_es.pdf) (Acceso: Abril 2021)



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

## MEDICINA PREVENTIVA

### Precauciones adicionales en el Hospital Universitario de la Princesa. Informe 2020

Ana María FERNÁNDEZ-BRASO ARRANZ, Francisco SÁNCHEZ ARENAS, Laura TEJEDOR ROMERO, Miguel RUIZ ÁLVAREZ y Angels FIGUEROLA TEJERINA

Unidad de Vigilancia Epidemiológica. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario de la Princesa

La transmisión de la infección nosocomial requiere la presencia de 3 elementos: una fuente infecciosa, un huésped susceptible y una vía de transmisión. Constituyen los eslabones de la cadena epidemiológica de las enfermedades transmisibles. En el ámbito hospitalario las vías de transmisión más importantes son el contacto, las gotas de Flügge y la vía aérea.

La necesidad de adoptar precauciones adicionales en el hospital es consecuencia del frecuente y estrecho contacto entre pacientes y personal sanitario, del confinamiento que supone la hospitalización y de la mayor susceptibilidad a la infección de algunos de los pacientes ingresados.

En el año 2020, el Servicio de Medicina Preventiva identificó y aisló a un total de 2827 pacientes diagnosticados de infección por COVID-19, lo que supone una incidencia acumulada del 25% y se indicaron 609 precauciones adicionales por otros microorganismos (Figura 1), la mayoría multirresistentes, que son objeto del presente informe.

Las infecciones por bacterias multirresistentes (BMR), aquellas resistentes a dos o más grupos de antimicrobianos de los que se usan habitualmente en su tratamiento, suponen un verda-

dero problema de salud pública debido a que:

- Se asocian a un incremento de la mortalidad, no porque se trate de patógenos más virulentos sino por las limitadas alternativas terapéuticas.
- Se asocian a un mayor coste sanitario, derivado de una mayor estancia hospitalaria y un mayor consumo de recursos.
- Conlleva una sobreutilización de antimicrobianos de amplio espectro, con el consiguiente riesgo de aparición de nuevas resistencias.
- Son causa de alarma profesional y social, en particular ante la ocurrencia de brotes epidémicos.

La vigilancia y la prevención de las infecciones deben constituir una prioridad en los centros sanitarios, enmarcada en las estrategias de seguridad del paciente. En el Hospital Universitario de La Princesa disponemos de un sistema de vigilancia y control de los aislamientos hospitalarios cuyos objetivos son:

#### Objetivo general

Prevenir la transmisión de microorganismos, desde pacientes infectados

a otros pacientes ingresados, personal sanitario y/o visitantes.

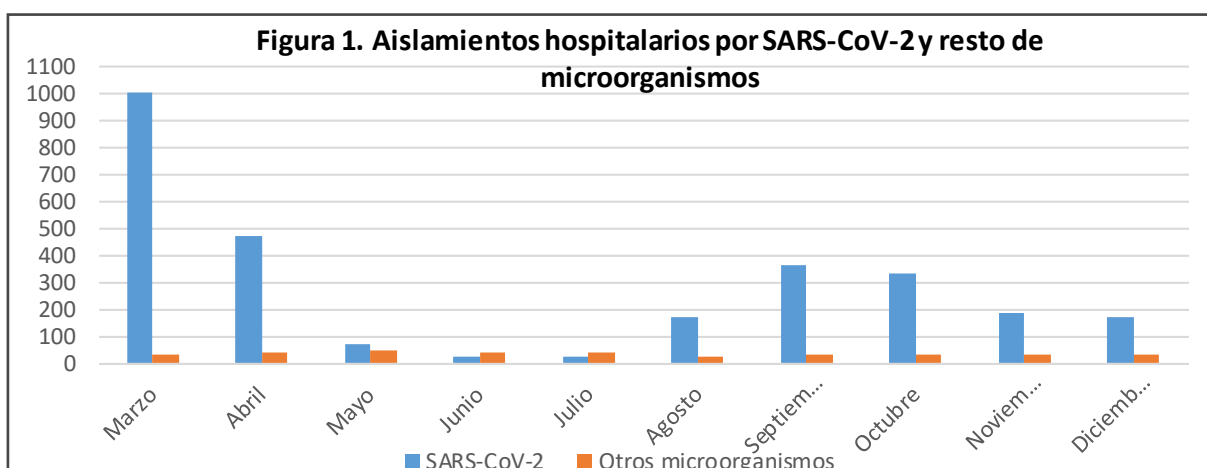
#### Objetivos específicos

- Detectar precozmente a los pacientes con infección por microorganismos epidemiológicamente importantes o altamente transmisibles.
- Detectar y controlar los brotes nosocomiales por este tipo de microorganismos.
- Analizar la evolución temporal y las características clínicas de los pacientes infectados por estos microorganismos.

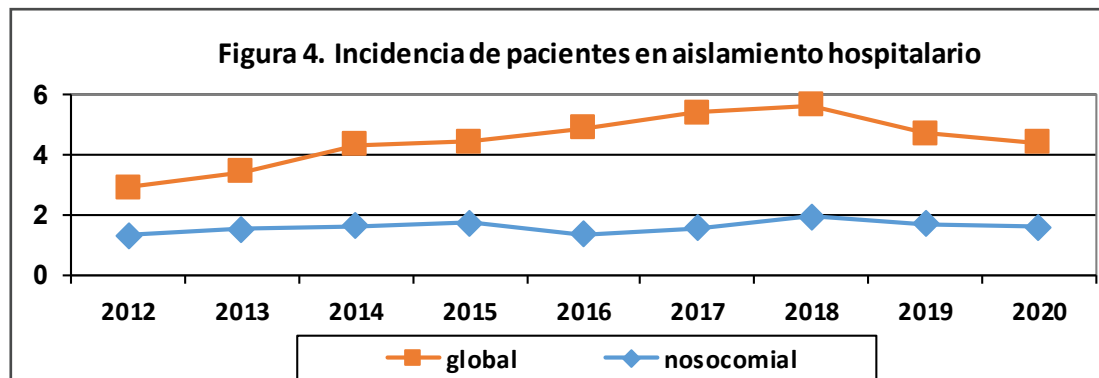
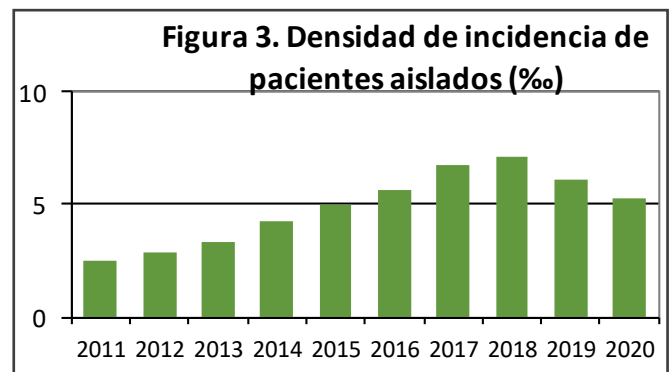
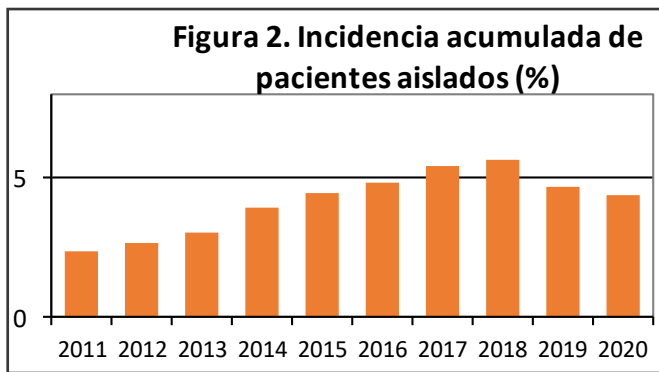
En el presente informe se presentan los resultados de los pacientes con precauciones adicionales, en nuestro hospital durante el año 2020, así como su evolución desde 2011.

#### Incidencia de casos

Durante el año 2020, excluyendo los aislamientos por SARS-CoV-2, el Servicio de Medicina Preventiva realizó 609 aislamientos hospitalarios. La incidencia acumulada ha sido del 4,4% (Figura 2) y la densidad de incidencia de 5,3‰ pacientes-día de estancia (Figura 3).







En 2020, el 36,3% de las infecciones que motivaron el aislamiento fueron de origen nosocomial. Al analizar la evolución de la incidencia de aislamientos nosocomiales a lo largo del estudio, se observa que ha permanecido constante y por debajo del 2% de los pacientes ingresados (Figura 4).

Al analizar las diferentes variables relacionadas con el origen nosocomial de la primera infección, motivo del aislamiento, se han detectado diferencias estadísticamente significativas con: el ingreso previo en UCI, el antecedente quirúrgico, haber tenido algún cultivo positivo para BMR en los 6 meses previos, el antecedente de antibioterapia en los 6 meses previos y el tipo de servicio en el que estaba ingresado el paciente (unidades de cuidados críticos, servicios quirúrgicos o médicos).

**Características de los casos**

Algunos de los factores de riesgo intrínsecos de los pacientes con precauciones adicionales tuvieron una frecuencia similar a años previos: el 29% padecía enfermedad renal crónica, el 14% EPOC y el 23% diabetes mellitus. En 2020, el 21% los pacientes en aislamiento presentó algún tipo de neoplasia (siendo en 2019 del 32%), el 18% del total se encontraban en estado de inmunosupresión (siendo en 2019 del 27%), el 49% se encontraban en situación de desnutrición (siendo en 2019 del 57%) y el 12% presentaban algún cultivo positivo para BMR en los últimos 6 meses (siendo en 2019 del

21%). Además, se ha observado que el porcentaje de pacientes que habían recibido antibioterapia en los 6 meses previos fue de un 82% en 2020, frente al 69% en 2019.

El 14% de los pacientes presentaron antecedente de ingreso en UCI en el mismo ingreso en que se realizó el aislamiento infeccioso y el 10% habían sido sometidos a alguna intervención quirúrgica. En el momento del aislamiento, el 73% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos (SSMM), el 15% en servicios quirúrgicos (SSQQ) y el 11% en unidades de cuidados críticos. En la Figura 5 se observa la evolución de esta distribución.

Los servicios con mayor carga de aislamientos en 2020 han sido: Medicina Interna (30%), UCI (10%), Neumología (9%), Hematología (7%), Digestivo (6%) y Cirugía General (5%).

**Características de los aislamientos**

Los patógenos más frecuentemente detectados en el primer cultivo motivo del aislamiento fueron: las enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEE) y/o Carbapenemasas (ECP) con 248 casos (41%), seguidas de Gripe con 119 casos (20%), *Clostridioides difficile* (CD) con 105 casos (17%), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) con 49 casos (8%), *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente (PAR) con 37 casos (6%), Virus respiratorio sincitial (VRS) con 10 casos (2%) y *Stenotrophomonas malto-*

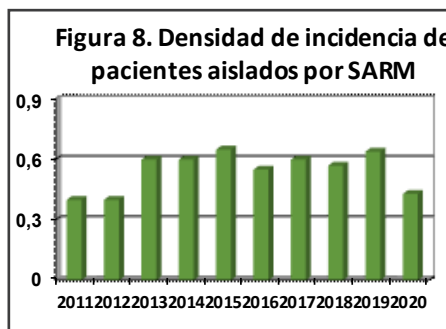
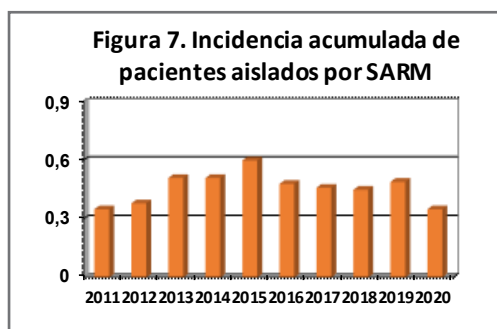
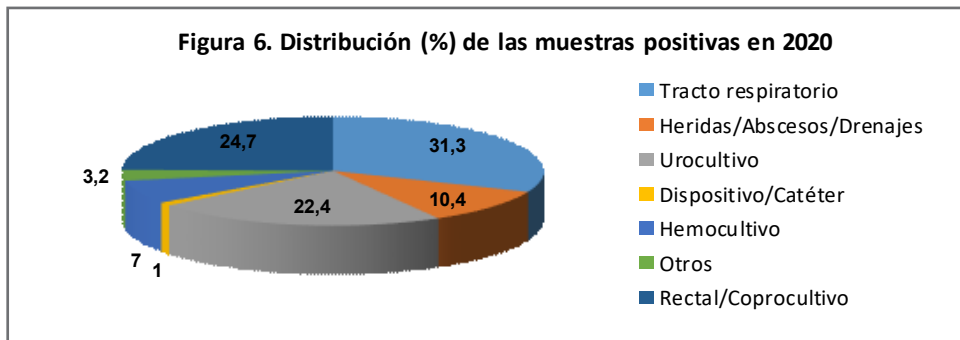
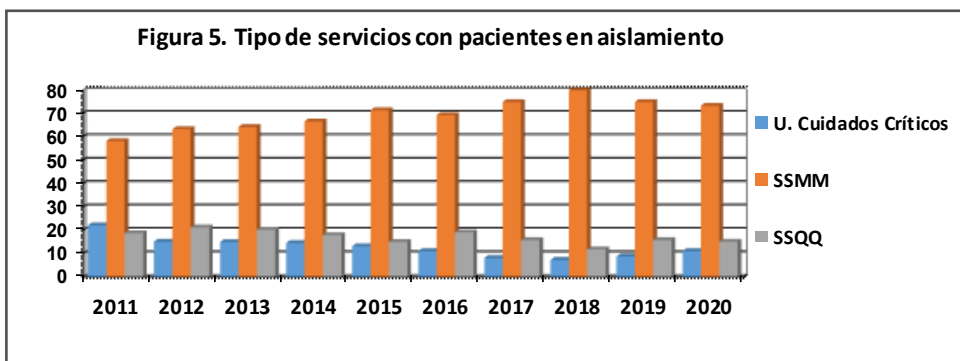
*philia* resistente a cotrimoxazol con 3 casos (0,5%).

La duración media de las precauciones adicionales ha sido de 8 días (DE 7,9) con una mediana de 6 días, siendo similares con respecto al año anterior (media de 8 días y mediana de 6 días). En el caso de las infecciones nosocomiales adquiridas durante el ingreso fue de 10±9 días, en el caso de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) fue de 10±7 días, mientras que en las comunitarias fue de 6±6,3 días, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Asimismo, al analizar la estancia hospitalaria de los casos de origen nosocomial se observó que fue significativamente superior al resto (37 días frente a 16 días en las IRAS y 11 días en las comunitarias; p<0,05).

En 2020, las muestras donde se detectaron con mayor frecuencia estos microorganismos han sido las de tracto respiratorio inferior y superior (31%), seguidas de las muestras rectales/coprocultivos (25%) y los urocultivos (22%). En la Figura 6 se presenta la distribución del primer cultivo motivo del aislamiento.

**Aislamientos por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)**

En 2020 identificamos y aislamos a 49 pacientes con cultivos positivos a SARM, lo que supone una incidencia del 0,35% (Figura 7) y una densidad de incidencia de 0,43‰ (Figura 8), no-



tablemente inferior con respecto a los últimos siete años.

El 16% de los pacientes positivos estaban diagnosticados de EPOC, el 22% de diabetes mellitus, el 31% de enfermedad renal crónica, el 18% presentaban neoplasia, el 14% estaban en situación de inmunosupresión y el 51% presentaron desnutrición.

El 14% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 12% de cirugía previa. El 14% habían tenido alguna BMR previa y el 74% había recibido tratamiento antibiótico en los seis meses previos. Las infecciones más frecuentes por SARM en 2020 han sido las del tracto respiratorio, seguidas de las bacteriemias y de las infecciones de piel y partes blandas. En la Figura 9 se presenta la distribución de la totalidad de los aislamientos por SARM.

El 47% de los casos fueron nosocomiales de este ingreso, el 25% comunitarios, y el 18% infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS). Asociándose significativamente el antecedente neoplasia en el 9% de los casos nosocomiales, en el 25% de los comunitarios y en el 11% de las IRAS.

La duración media del aislamiento fue de 9 días (DE 8). El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue el alta hospitalaria en el 45% de los casos, la negativización de los cultivos en el 35% de los casos y por exitus en el 20%.

**Aislamientos por Pseudomonas aeruginosa resistente a imipenem (PAR)**

En 2020 identificamos y aislamos a 37 pacientes ingresados con cultivos positivos a PAR, lo que supone una incidencia del 0,26% (Figura 10) y una densidad de incidencia de 0,32‰ (pacientes-día de estancia Figura 11), lo que implica un descenso con respecto al año anterior.

El 24% de los casos estaban diagnosticados de neoplasia, el 24% de diabetes mellitus, el 14% de EPOC y el 24% de enfermedad renal crónica. El 22% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 27% de cirugía previa. Un 41% presentó desnutrición y un 27% inmunosupresión. El 92% de los pacientes aislados por PAR habían recibido tratamiento antibiótico en los 6 meses previos y el 14% habían tenido una BMR previa.

El 46% fueron casos nosocomiales, el 11% comunitarios y el 27% IRAS, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Se asoció en el 20% de las IRAS el antecedente de BMR previa ( $p < 0,05$ ). Las localizaciones con PAR más frecuentes en 2020 fueron las heridas, urinarias y las respiratorias (Figura 12).

La duración media del aislamiento fue de 11 días (DE 8), siendo significativamente superior al resto de microorganismos. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido el alta hospitalaria en el 65% de los casos, la negativización de los cultivos en el 27%, y por exitus en el 8%.

**Aislamientos por enterobacterias multirresistentes (BLEE/EPC)**

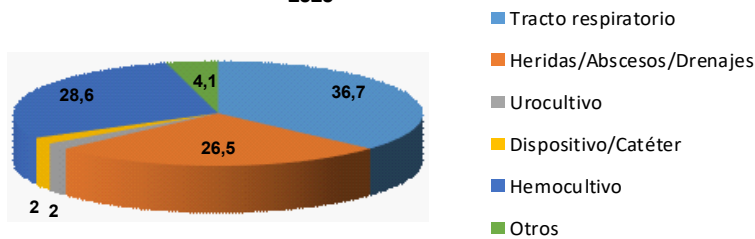
En 2020, identificamos y aislamos a un total de 248 pacientes ingresados con cultivos positivos a enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEE) y/o carba-penemasas (EPC), lo que supone una incidencia del 1,78% y una densidad de incidencia de 2,17‰ pacientes-día de estancia, similar al año anterior.

El 20% estaban diagnosticados de neoplasia, el 23% de diabetes mellitus, el 30% de enfermedad renal crónica, el 15% presentaban inmunosupresión, el 13% EPOC y el 47% presentaba desnutrición. El 19% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 10% de cirugía previa. Un 17% había tenido una BMR previa y un 90% tratamiento antibiótico previo en los últimos 6 meses.

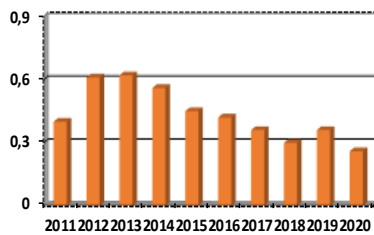
En el momento del aislamiento, el 65% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 22% en servicios quirúrgicos y el 13% en unidades de cuidados críticos. La duración media del aislamiento fue de 10 días (DE 9). El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue la negativización de los cultivos en el 32% de los casos, el alta hospitalaria en el 56% de los casos y por exitus en el 13%.

El 36% de los pacientes con cultivos positivos a enterobacterias BLEE/EPC en 2020 han sido casos nosocomiales, el 33% comunitarios y el 20% IRAS. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las infecciones nosocomiales y el antecedente de UCI, de cirugía previa, así como haber tenido algún cultivo positivo para BMR en los 6 meses previos y la antibioterapia en los 6 meses previos.

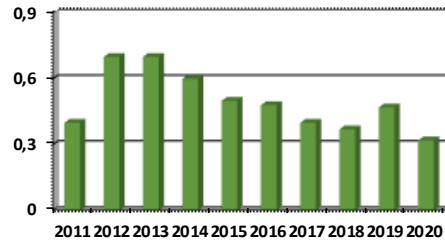
**Figura 9. Distribución (%) de las muestras positivas a SARM en 2020**



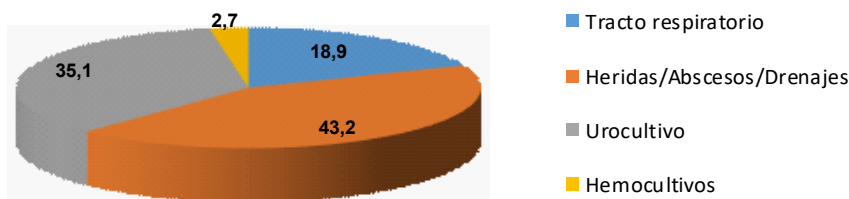
**Figura 10. Incidencia acumulada de pacientes aislados por PAR**



**Figura 11. Densidad de incidencia de pacientes aislados por PAR**



**Figura 12. Distribución (%) de las muestras positivas a PAR en 2020**



Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el servicio donde estaban ingresados, siendo la mayor proporción de casos en Medicina Interna (29%), seguido de la UCI (11%), Hematología (9%) y Urología (8%).

Las localizaciones más frecuentes con enterobacterias BLEE/EPC en 2020 han sido la vía urinaria, el exudado rectal/coprocultivo, seguidas de infecciones de piel y partes blandas, y las bacteriemias (Figura 13).

**Aislamientos por *Clostridioides difficile* (CD)**

En 2020 identificamos y aislamos a 105 pacientes con cultivos positivos a CD, lo que supone una incidencia del 0,75% (Figura 14) y una densidad de incidencia de 0,92‰ (Figura 15), cifra ligeramente inferior al año anterior. En el momento del aislamiento, el 89% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 9% en servicios quirúrgicos y el 3% en unidades de cuidados críticos.

La duración media del aislamiento fue de 7 días (DE 5). El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue la ausencia de clínica en el 40% de los casos, el alta hospitalaria en el 51%

y el exitus en un 9%.

El 7% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 9% de cirugía previa. El 34% estaban diagnosticados de enfermedad renal crónica, el 17% de neoplasia, el 11% de EPOC, el 24% de diabetes mellitus, un 13% estaba en estado de inmunosupresión y el 62% presentaron desnutrición. El 11% había tenido una BMR previa y el 91% había recibido antibioterapia previa en los últimos seis meses.

Los casos nosocomiales fueron los más frecuentes (53,2%), seguidos de los comunitarios (39,4%) y de las IRAS (7,4%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Se asociaron a los casos nosocomiales el antecedente de enfermedad renal crónica y haber tenido algún cultivo positivo para BMR en los 6 meses previos.

**Aislamientos por *Stenotrophomonas maltophilia* resistente a Cotrimoxazol (STNO)**

En 2020 identificamos y aislamos a 3 pacientes ingresados con cultivos positivos a *S. maltophilia* resistente a cotrimoxazol, lo que supone una incidencia del 0,02% y una densidad de incidencia de 0,03‰ pacientes-día de estancia.

El 33% de los casos estaban diagnosticados de neoplasia, el 33% de EPOC y el 67% de enfermedad renal crónica. Ninguno presentó antecedente de ingreso en UCI ni de cirugía previa. Un 67% presentó desnutrición y un 33% inmunosupresión. Todos los pacientes aislados por STNO habían recibido tratamiento antibiótico en los 6 meses previos y ninguno había tenido una BMR previa.

El 33% de las muestras con STNO fueron heridas o infecciones de partes blandas, el 33% fueron exudados rectales o coprocultivos y el 33% correspondían al tracto respiratorio.

**Gripe**

En los meses de enero y febrero del año 2020 identificamos y aislamos a 119 pacientes ingresados con cultivos positivos al virus de la gripe, lo que ha supuesto una incidencia del 0,85% y una densidad de incidencia de 1,04‰ pacientes-día de estancia.

El 24% estaban diagnosticados de diabetes mellitus, el 24% de enfermedad renal crónica, el 18% de EPOC, el 24% de neoplasia, el 21% estaban en estado de inmunosupresión y el 47% desnutrición. Un 2% había tenido una BMR previa y el 63% había recibido antibióticos en los seis meses previos. El 4% tenía antecedentes de UCI previa y el 4% de cirugía previa. En la Figura 16 se representa la distribución según el tipo de infección por gripe (nosocomial, comunitaria e IRAS).

La duración media del aislamiento fue de 4 días (DE 3), significativamente inferior al resto de microorganismos. El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue en el 61% de los casos el fin del periodo de contagiosidad, el alta hospitalaria en el 35% y el exitus en un 3%.

**Virus respiratorio sincitial (VRS)**

Identificamos y aislamos a 10 pacientes ingresados con cultivos positivos al VRS, lo que ha supuesto una incidencia del 0,07% y una densidad de incidencia de 0,09‰ pacientes-día de estancia. Se debe tener en cuenta que con la actualización del protocolo de las medidas de aislamiento en octubre de 2019, la única indicación de aislamiento del VRS en adultos es en pacientes inmunocomprometidos.

El 20% estaban diagnosticados de diabetes mellitus, el 30% de EPOC, el 40% de neoplasia, el 10% desnutrición,

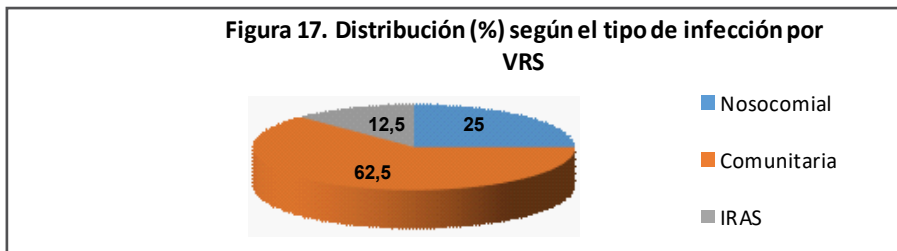
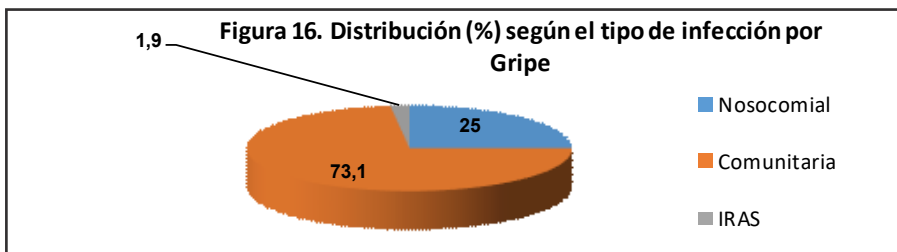
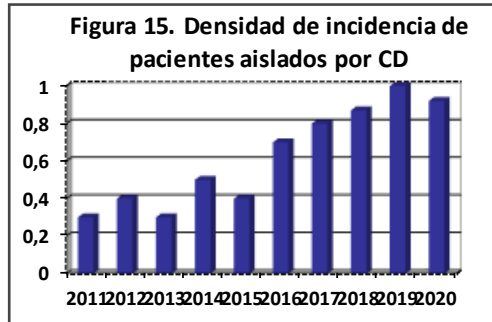
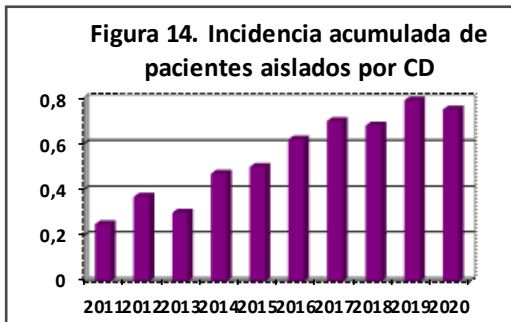
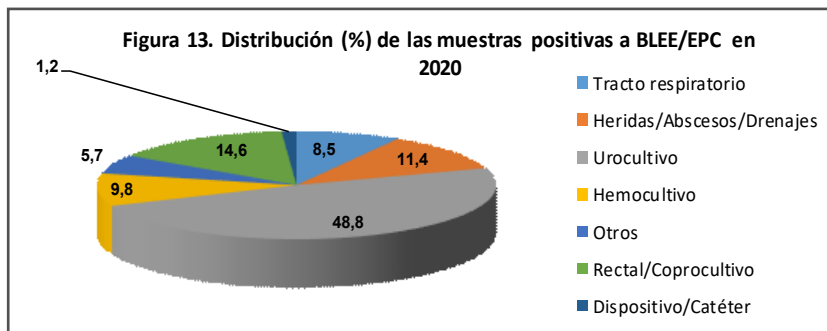
y no se detectó ningún caso con enfermedad renal crónica. Un 20% había tenido una BMR previa y el 80% había recibido antibióticos en los seis meses previos. El 10% tenía antecedentes de UCI previa y no se detectó ningún caso con cirugía previa. En la Figura 17 se representa la distribución según el tipo de infección por VRS (nosocomial, comunitaria e IRAS).

La duración media del aislamiento fue de 5,2 días (DE 5,5). El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue en el 20% de los casos el fin del periodo de contagiosidad y el alta hospitalaria en el 80%.


**CONCLUSIONES**

En este informe se presenta la información referente a todos los aislamientos llevados a cabo en el año 2020, excluyendo a los 2827 pacientes diagnosticados de infección por COVID-19.

1. En el Hospital Universitario de La Princesa durante 2020 se ha observado un descenso en la incidencia de pacientes que precisan precauciones adicionales por microorganismos multirresistentes respecto a años anteriores, manteniéndose constante la incidencia de aislamientos de origen nosocomial.
2. Durante 2020, los patógenos que más frecuentemente han sido motivo de precauciones adicionales fueron: las enterobacterias productoras de betalactamasas y carbapenemasas, seguidas del virus de la gripe, Clostridioides difficile, Staphylococcus aureus resistente a metilina y Pseudomonas aeruginosa multirresistentes.
3. En el momento de la indicación de las precauciones adicionales, los pacientes se encontraban ingresados mayoritariamente en servicios médicos, siendo los servicios donde se observó una



4. En 2020, la duración media de las precauciones adicionales ha sido de 8 días. El motivo de finalización del aislamiento fue el alta hospitalaria en el 50% de los casos, la negativización de los cultivos en el 40% de los casos, y el exitus en el 10%.
5. Podemos concluir que los sistemas de aislamientos hospitalarios, establecidos de forma coordinada entre los Servicios de Microbiología y Medicina Preventiva, cuando cuentan con el apoyo e implicación de la Dirección, obtienen mayores éxitos y repercuten en mejores resultados en la seguridad del paciente.



"Antes de prescribir codeína sería interesante conocer el polimorfismo genético para CYP2D6, porque los metabolizadores lentos no van a responder y en los ultrarrápidos es necesario vigilar el riesgo de reacciones adversas."



## VACUNAS COVID-19

### ***Vacunas frente a la COVID-19: actualización sobre la evaluación de miocarditis/pericarditis***

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 11 de junio de 2021*

*Referencia: MUH (FV), 09/2021*

- Se han notificado en los países del Espacio Económico Europeo un número reducido de casos de miocarditis/pericarditis en relación temporal con la administración de las vacunas frente a la COVID-19
- En este momento, no se puede establecer que exista una relación causal entre la aparición de miocarditis o pericarditis y la vacunación. La evaluación sigue en marcha e incluirá nuevos datos que estarán disponibles próximamente
- Se recomienda a los profesionales sanitarios notificar al Sistema Español de Farmacovigilancia cualquier sospecha de miocarditis/pericarditis en relación temporal con la administración de las vacunas
- Se recomienda a los ciudadanos que acudan al médico si en los días siguientes a recibir la vacuna apareciese dificultad para respirar, palpitaciones que pueden acompañarse de ritmo cardiaco irregular y dolor en el pecho, para una valoración adecuada

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa sobre la evaluación actualmente en marcha en el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) de los casos de miocarditis y pericarditis notificados en relación temporal con la administración de algunas vacunas frente a la COVID-19.

Esta evaluación se inició tras conocerse una serie de casos comunicados en Israel (puede consultarse la comunicación del Ministerio de Sanidad de Israel en este enlace: <https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>). La mayoría de estos casos no fueron graves, se resolvieron en unos días y en su mayoría afectaron a hombres jóvenes (menores de 30 años), comenzando los síntomas unos días después de la administración de la vacuna (casi todos tras recibir la segunda dosis de Comirnaty, la vacuna de BioNTech/Pfizer, vacuna utilizada en Israel).

En los países del Espacio Económico Europeo (EEE) también se han recibido notificaciones de miocarditis y/o pericarditis para las distintas vacunas que se están administrando. Hasta finales de mayo, los casos notificados de miocarditis/pericarditis en el EEE han sido los siguientes: Comirnaty 122/126; vacuna de Moderna 16/18; Vaxzevria 38/47; y vacuna de Janssen 0/1. En el contexto las dosis adminis-

tradas de cada vacuna (millones de dosis): Comirnaty 160; vacuna de Moderna 19; Vaxzevria 40; y vacuna de Janssen 2.

Estas patologías se presentan habitualmente en la población general, frecuentemente se relacionan con infecciones previas o con enfermedades inmunes. Su frecuencia de aparición en la población europea se ha estimado en 1 a 10 casos al año por cada 100.000 habitantes. La incidencia de miocarditis y pericarditis en España, estimada a través de los datos del Programa BIFAP, es de 11 casos anuales por cada 100.000 habitantes.

Los síntomas de miocarditis/pericarditis son variables, frecuentemente incluyen dificultad para respirar, palpitaciones que pueden acompañarse de ritmo cardiaco irregular y dolor precordial. Estas condiciones habitualmente mejoran por sí solas o con el tratamiento adecuado.

En este momento, los datos disponibles no permiten concluir que exista una relación de causalidad con la administración de las vacunas. El PRAC sigue evaluando toda la información disponible y ha requerido información adicional a los titulares de la autorización de comercialización.

#### Información para la ciudadanía

Se han notificado casos de miocarditis (inflamación del músculo cardiaco) y pericarditis (inflamación de la membrana que rodea el corazón) en personas vacunadas frente a la COVID-19, mayoritariamente en hombres jóvenes.

En este momento, no se puede afirmar que estas situaciones estén causadas por la vacunación y se está investigando si existe una relación con la vacunación. La miocarditis y pericarditis son patologías que se presentan con cierta frecuencia en la población independientemente de la vacunación.

Acuda al médico si en los días siguientes a recibir la vacuna apareciese dificultad para respirar, palpitaciones que pueden acompañarse de ritmo cardiaco irregular y dolor en el pecho.

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](http://www.notificaRAM.es).**

## **Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca) y síndrome de fuga capilar sistémica**

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 11 de junio de 2021  
Referencia: MUH (FV), 08/2021

- Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar sistémica en vacunados con Vaxzevria
- Se contraindica la administración de esta vacuna en las personas que tengan antecedentes personales de dicho síndrome
- Los profesionales sanitarios deben estar alerta ante la aparición de síntomas sugestivos del síndrome de fuga capilar sistémica e indicar a las personas que reciban esta vacuna que soliciten atención médica urgente en caso de que tales síntomas aparezcan

El síndrome de fuga capilar sistémica es un trastorno grave y muy poco frecuente, caracterizado por un aumento de la permeabilidad capilar que permite la fuga de fluidos y proteínas desde el sistema circulatorio al espacio intersticial pudiendo dar lugar a shock y edema masivo.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha evaluado seis casos bien documentados de dicho síndrome en personas que recibieron Vaxzevria. La mayor parte de los casos ocurrieron en mujeres y dentro de los cuatro días posteriores a la vacunación. Tres de las personas afectadas (una de las cuales falleció) tenían antecedentes de haber padecido este síndrome con anterioridad. Hasta el 27 de mayo de 2021 se han administrado más de 78 millones de dosis de Vaxzevria en el conjunto del Espacio Económico Europeo y el Reino Unido.

El PRAC continuará vigilando estrechamente esta señal de seguridad y ha establecido las siguientes recomendaciones dirigidas, tanto a los profesionales sanitarios, como a las personas que sean vacunadas con Vaxzevria:

### **Información para profesionales sanitarios**

Se contraindica la administración de Vaxzevria en aquellas personas que tengan antecedentes personales de síndrome de fuga capilar sistémica.

El síndrome de fuga capilar sistémica es un cuadro muy poco frecuente pero grave que puede poner en peligro la vida del paciente. Se caracteriza por la aparición de episodios recurrentes de hipotensión severa, edema de extremidades, hipoalbuminemia y hemoconcentración. Las personas que sufran un episodio agudo de este síndrome pueden requerir ingreso hospitalario y terapia de apoyo intensiva.

Los profesionales sanitarios deben estar alerta ante la aparición de sínto-

mas sugestivos del síndrome de fuga capilar sistémica, especialmente en personas con antecedentes del mismo y explicar a los vacunados que deben solicitar atención médica inmediata en caso de que tales síntomas aparezcan.

### **Información para la ciudadanía**

Se han notificado algunos casos de un síndrome, muy raro pero grave, llamado síndrome de fuga capilar sistémica, en los primeros días tras la administración de la vacuna Vaxzevria.

Si usted ha presentado este síndrome alguna vez a lo largo de su vida, no debe vacunarse con Vaxzevria.

Los principales síntomas son: hinchazón (edema) fundamentalmente de brazos y/o piernas; aumento muy rápido de peso (de un día para otro, incluso en horas); y desmayos (ya que baja mucho la tensión arterial).

Si en los primeros días tras la vacunación con Vaxzevria nota que aparecen estos síntomas, solicite atención médica inmediata.

## **ERRORES DE MEDICACION**

### **Medicamentos extranjeros**

#### **Características del error**

Durante el período de 1 enero hasta el 7 de agosto de 2018, hemos tenido conocimiento de ocho errores de medicación con medicamentos extranjeros, todos ellos notificados desde diferentes Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos de Atención Especializada. Varios casos estaban relacionados con posibles problemas de calidad relacionados con el etiquetado que podía inducir a error. Estos casos fueron los siguientes:

- 1.- **Fármaco que se tramita como medicamento extranjero que específica que debe ser almacenado entre 2-8°C, pero sin el símbolo de nevera en el embalaje, lo que puede dar lugar a un error en el almacenamiento.**
- 2.- **Se adquiere levomepromazina como medicamento extranjero por desabastecimiento. El medicamento que se importa parece que es ruso, por lo que el cartón es difícil de interpretar y de identifi-**

**car. En el Servicio de Farmacia se reetiqueta el cartón en castellano, pero no el frasco. Cuando se dispensa el frasco a la Unidad de Hospitalización se coloca en el cajetín de levomepromazina sin el cartón con la reetiqueta. Cuando el personal de enfermería, de otro turno, ve la medicación no sabe si el medicamento es levomepromazina o no. Se consulta con Farmacia que confirma que se trata de esa medicación y se reetiqueta.**

El primer caso fue derivado al servicio de Control, el cual aclaró que los

medicamentos extranjeros no entran dentro del ámbito del RD 1345/2007 de 11 de octubre por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

**Recomendaciones**

- ▶ Se deben reetiquetar, en español, los medicamentos extranjeros para no inducir a error al destinatario tanto al profesional sanitario como al paciente.
- ▶ Para evitar errores de medicación ocasionados por una dificultad en

la interpretación del prospecto de los medicamentos extranjeros, es necesario aportar información, en español, para que el proceso de administración del medicamento, llevada a cabo por el profesional o por el paciente, se produzca correctamente.

**Versatis 5% apósito adhesivo medicamentoso (lidocaína)**

**Características del error**

Hemos tenido conocimiento, durante el periodo de 1 de enero al 13 de septiembre de 2018, a través de diferentes Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos, de seis errores de medicación con el medicamento VERSATIS® 5% (lidocaína en parches). El error se produjo, en todos los casos, por la prescripción del medicamento para indicaciones no aprobadas en la ficha técnica. Según la ficha técnica, Versatis® está indicado para el alivio sintomático del dolor neuropático asociado a infección previa por herpes zoster (neuralgia posherpética, NPH) en adultos. Los casos notificados fueron los siguientes:

1. Se prescribe Versatis® para una trocanteritis en las consultas de rehabilitación
2. Prescripción de parches de lidocaína para tratamiento de dolor en región lumbar, 1 cada día, 12 horas.
3. Paciente con antecedentes de alergia a lidocaína le recetan parches de Versatis por dorsolumbalgia en consultas de rehabilitación.

**4. Paciente atendida en urgencias del Hospital por lumbociática, entre las recomendaciones al tratamiento se incluye la aplicación de Versatis® parches.**

**5. Residente con fuerte dolor de espalda a la que se prescribe una dosis de diclofenaco IM. Cuando el médico y enfermera acuden a ponérselo, se dan cuenta que tiene puesto un parche de lidocaína en lugar de Transtec® que tenía pautado. La paciente se lo autoadministraba, porque parece ser, que alguien del personal le indicó que era lo mismo y que se lo pusiese.**

**6. Paciente anciana polimedicada, con diagnóstico de dolor crónico no oncológico de origen degenerativo osteoarticular. En tratamiento por la unidad del dolor por lumbociatalgia mediante dispositivos locales denervación, mórficos y coadyuvantes del dolor. En la última revisión se añade como tratamiento, por su queja de dolor en rodillas, parches de Versatis® 1 al día 12 horas, en cada rodilla.**

Ante este tipo de práctica y/o error, que va en aumento, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, el pasado 31 de agosto, emitió una resolución donde establece las nuevas condiciones de dispensación del medicamento Versatis® 5%. En ella se indica que a partir del 1 de octubre, en el ámbito del SNS, será necesario el visado de inspección. Posteriormente se ha ampliado el plazo a partir del 1 de noviembre.

De este modo, se asegura que la utilización de este fármaco se adecúa a las indicaciones terapéuticas recogidas en la ficha técnica.

**Recomendaciones**

- ▶ Prescribir el medicamento atendiendo a las indicaciones aprobadas en la ficha técnica.
- ▶ Difundir, entre los profesionales sanitarios, las nuevas condiciones de dispensación de Versatis® desde el 1 de noviembre de 2018, que será necesario el visado de inspección.

**CASO CLÍNICO**

**Episodio trombótico relacionado con vacunación para SARS-CoV-2 (Astrazeneca)**

*Diana María CAMPODÓNICO, Ana CASAJÚS REY*

*Médicos residentes de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa*

Paciente varón de 63 años, ex fumador, con antecedentes destacados de obesidad (171 kg/1.90 m), hipertenso, en estudio por un hemangiopericitoma localizado en fosa nasal (varias intervenciones quirúrgicas por patología ORL), infección por SARS-CoV-2 pasada paucisintomática, anticoagulado con acenocumarol desde 2013 por episodios de trombosis en el pasado

(dos TVP y un TEP bilateral, estudio de trombofilia negativo).

La enfermedad actual, la podemos describir cronológicamente:

- 02/04/2021: intervención ORL (polipectomía y biopsia en fosa nasal, hemangiopericitoma) en hospital privado, por lo que se suspende Sintrom en período peri-operatorio por sangrados de

repetición en procedimientos previos; en este episodio, no se ha pasado a terapia puente con heparinas por valoración de riesgo/beneficio.

- 06/04/2021: Vacunación 1º dosis con Vaxzevria suspensión inyectable vector ChAdOx1-S recombinante (Oxford/ AstraZeneca). El paciente comienza con fiebre ese día.

- 11/04/2021: Acude a urgencias de otro centro refiriendo cefalea holocraneal y persistencia de fiebre con tirtona de hasta 38.6°C: Se realiza analítica cuyos valores destacados son leucocitosis con neutrofilia, **plaquetas normales**, Test antigénico COVID negativo, INR 1.21 (nivel bajo para la indicación de anticoagulación), **D-dímero 8.7**, proteína C reactiva 88.3 mg/L, **ECG con eje derecho**. Se da el alta con diagnóstico de fiebre en el contexto de infección de origen nasal postpolipectomía + vacunación contra SARS-CoV-2, se pauta antibioticoterapia.

- 16/04/2021: El paciente vuelve a urgencias: episodios que catalogan como comiciales que consisten en desconexión con el medio (ausencias) de 5 minutos de duración asociado a bradipsiquia, cefalea intensa, y persistencia de fiebre desde el 06/04/2021. En el informe de este centro, en el tratamiento habitual del paciente, se observa que no se había reanudado anticoagulación todavía (el paciente está aproximadamente 15 días sin anticoagulación). Analítica en la que destaca leucocitosis con neutrofilia, **plaquetas normales**, **INR de 1.17**, **D-Dímero 13.80**, proteína C reactiva 95.7 mg/L.

De acuerdo a los síntomas presentados por el paciente, realizan TAC craneal urgente: posible **hematoma subdural** de evolución subaguda/crónica, que condiciona efecto masa sobre surcos adyacentes, con peor definición de

los mismos en la región frontal. Líquido cefalorraquídeo: **pleocitosis linfocitaria**.

El mismo día se procede a realizar el traslado a nuestro hospital para ingreso en neurocirugía, pasando previamente por urgencias, quienes solicitan AngioTC con contraste tras observar evolución creciente de los valores de D-dímero en el centro de origen: **TEP subsegmentarios en lóbulos inferiores, sin signos de hipertensión pulmonar, sobrecarga de cavidades cardíacas derechas ni infartos pulmonares**, por lo que comienzan anticoagulación con Clexane a dosis terapéuticas y añaden terapia antibiótica endovenosa por sospecha de empíema cerebral a la espera de resonancia magnética. En este contexto, realizan interconsulta al Servicio de Farmacología Clínica para valoración de episodio trombótico en el contexto de la vacunación contra SARS-CoV-2.

#### Comentario:

Se han notificado una serie de casos graves de trombosis, con frecuencia asociada a trombocitopenia, en ocasiones con hemorragia, relacionados con las vacunas de vectores no replicantes de adenovirus (Vaxzevria® de AstraZeneca y vacuna COVID-19 de Janssen). 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 (1).

No obstante, en el caso de la vacuna de AstraZeneca, la EMA (Agencia Europea del Medicamento) concluyó que los beneficios globales superan a los riesgos, la OMS también refirió que no se ha confirmado una relación causal entre estos hechos. Sin embargo, varios países han suspendido la administración de estas vacunas y otros las han limitado a ciertos rangos de edad hasta obtener más datos al respecto (2).

Se realiza una revisión exhaustiva de la historia clínica para valorar la relación de causalidad entre la vacunación con vacuna de AstraZeneca y la aparición de episodio trombótico pulmonar, llegando a la conclusión de que tiene más peso el hecho de suspender la anticoagulación habitual en un paciente predispuesto a patología tromboembólica que la vacunación en sí, además de no presentar trombocitopenia en las analíticas realizadas a lo largo del ingreso y previas al mismo, aunque no es posible descartar si en estos pacientes predispuestos el hecho de ser vacunados con vectores de adenovirus tiene un riesgo sobreañadido. Se aplica el algoritmo de SEFV (3) (Sistema Español de Farmacovigilancia y se obtiene una causalidad "posible", por lo que es notificado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

#### Referencias:

1. RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE EVENTOS TROMBÓTICOS TRAS LA VACUNACIÓN FRENTE A COVID-19. (2021). Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas. [https://facme.es/wp-content/uploads/2021/04/VACUNAS-COVID-Y-EVENTOS-TROMBOC2%B4TICOS-FACME-V4\\_25-FINAL.pdf](https://facme.es/wp-content/uploads/2021/04/VACUNAS-COVID-Y-EVENTOS-TROMBOC2%B4TICOS-FACME-V4_25-FINAL.pdf)
2. Edwards KM, Orenstein WA. (2021, mayo 24). COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection. Up to Date. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines-to-prevent-sars-cov-2-infection?csi=670ccfe3-b3a6-4e6c-98ff-4e15956b3c4b&source=contentShare>
3. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-245.

*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](mailto:ginapaola.mejia@salud.madrid.org); [ana.casajus@salud.madrid.org](mailto:ana.casajus@salud.madrid.org);*

*[diana.campodonico@salud.madrid.org](mailto:diana.campodonico@salud.madrid.org); [antia.gomez@salud.madrid.org](mailto:antia.gomez@salud.madrid.org);*

*[francisco.abad@salud.madrid.org](mailto:francisco.abad@salud.madrid.org); [mdolores.ochoa@salud.madrid.org](mailto:mdolores.ochoa@salud.madrid.org)*



Hospital Universitario  
de La Princesa