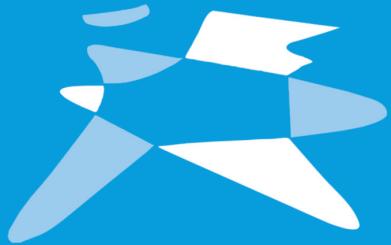




# Prescripción de Fármacos



Volumen 27 - Nº1

Enero-Febrero 2021

## *Manejo de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos*

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 "n" del ensayo clínico

#### ARTÍCULO

- Manejo de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos

#### VACUNAS COVID-19

- El programa BIFAP en la vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19
- Información sobre la administración de la segunda dosis de la vacuna Comirnaty frente a la COVID-19

#### USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

- Estimación del uso de medicamentos potencialmente inapropiados entre los ancianos en Estados Unidos

#### INVESTIGACIÓN

- Aprobación del real decreto por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos

#### FARMACOVIGILANCIA

- La AEMPS autoriza el CAR-T ARI-0001 del Hospital Clínic para pacientes con leucemia linfoblástica aguda
- Terapia hormonal de sustitución (THS) – Nueva información sobre el riesgo de cáncer de mama
- Informe de actividad del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) del año 2019

#### ERRORES DE MEDICACIÓN

- Tramadol y diazepam
- Medicamentos durante la lactancia

## 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 Málquez

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

M<sup>ª</sup> Eugenia Flores Ruiz

Jaime Pérez Calvo

## ENFERMERA DE ENSAYOS

Tamara de la Torre Muñoz

## INVESTIGADORES

## PREDICTORALES:

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

## SECRETARIA 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

## EDITORIAL

*La “n” del ensayo clínico*

En los años de 1930, el británico Sir Henry Dale hizo un experimento sobre mecanismos adrenérgicos en el gato anestesiado. Inyectó unos microgramos de adrenalina intravenosa (iv), que produjo una marcada elevación de la presión arterial (PA). Puesto que la adrenalina circulante se degrada rápidamente, la PA volvió a sus valores basales en pocos minutos. Seguidamente, Dale administró fentolamina y minutos después, repitió la inyección de adrenalina que, paradójicamente, produjo una respuesta hipotensora. Hoy sabemos que este “fenómeno inversor” de Dale se debe al efecto bifásico de la adrenalina sobre los receptores adrenérgicos alfa (que producen vasoconstricción) y beta (que producen vasodilatación).

¿Cuál fue el tamaño muestral (“n”) de aquel clarividente experimento longitudinal, con su propio control en el mismo animal? No lo sé pero la centenaria revista “The Journal of Physiology” publicó el trabajo de Dale con un registro único de PA. Un solo experimento bastó para demostrar unos efectos tan contundentes.

Un experimento “clínico” más controvertido fue el del escocés James Lind que hizo en el barco HMS Salisbury cuando en 1747 patrullaba por el Canal de la Mancha. A los 2 meses, muchos marineros comenzaron a presentar síntomas de escorbuto. Lind debió conocer que las naranjas y los limones se habían utilizado siglos antes por las armadas inglesa y española, para prevenir aquella extraña “enfermedad del mar”. Y, como cirujano del barco preocupado por la salud de sus marineros diseñó lo que se considera el primer ensayo clínico de la historia, con 12 de ellos. Los agrupó en 6 parejas y les trató con 6 “pociones” distintas a saber: 1) un cuarto de sidra al día; 2) 25 gotas de elixir de vitriolo, tres veces al día (ácido sulfúrico diluido); 3) media pinta de agua de mar al día; 4) una pizca de un medicamento de entonces (pasta de ajo, semillas de mostaza, rábano picante, bálsamo de Perú y resina de mirra), tres veces al día; 5) dos cucharadas de vinagre, tres veces al día; 6) dos naranjas y un limón. Le faltaron el grupo control (placebo), la aleatorización de los tratamientos, el doble ciego, el plan estadístico, el programa de farmacovigilancia, el consentimiento informado, la comisión externa para evaluar eficacia y riesgo, entre otras muchas características del moderno ensayo clínico. Pero el resultado de aquél histórico ensayo clínico no pudo ser más claro: solo la pareja de marineros tratados con cítricos se recuperaron en 1 semana de manera tan asombrosa, que pudieron así ayudar a Lind a cuidar a las otras parejas de enfermos.

Independientemente de la polémica que resultó sobre la interpretación del estudio, derivada de su tibieza en reconocer el valor curativo de los cítricos en el escorbuto, descrita en su libro “Tratado sobre el escorbuto”, el hecho es que con una n=12 pudo Lind resolver el enigma de una enfermedad que diezmaba las poblaciones de marineros en los viajes duraderos de la época y de épocas anteriores. Es curioso que la Armada británica no adoptara la medida profiláctica del escorbuto (zumos de naranjas y limones) hasta 42 años después del experimento de Lind.

He tomado estos dos ejemplos de experimentos clásicos para ilustrar la incertidumbre del tamaño muestral, la n, del ensayo clínico. Obviamente, la n estará supeditada al tamaño del efecto terapéutico que queramos alcanzar, un 30% menos de crisis asmáticas, una mejoría del 15% en la escala ADAS-Cog en el alzheimer o un 95% de eficacia de un agente antiviríásico. El fisió-farmacólogo estadounidense Julius Axelrod decía que cuantos más puntos tuviera una curva de saturación de la unión de un fármaco radiactivo a su receptor, más certera sería la constante de disociación y el número máximo de receptores de una determinada preparación. Lo mismo puede afirmarse de la n del ensayo clínico: cuantos más enfermos incluyamos en cada rama, más poder estadístico tendremos para concluir que un nuevo tratamiento mejora una enfermedad; eso sí, un resultado “cogido por los pelos” como el colesterol “normal” de 200 mg/dl y 220 mg/dL, la estadística dice que hay una diferencia significativa. ¿Pero dónde queda el juicio clínico? ¿Cuánto contribuye el investigador y el estadístico a fijar la n, que se calcula con una sencilla ecuación

matemática metiendo en el ordenador el tamaño del efecto y la desviación estándar de los parámetros buscados? ¿Cuántos miles de millones de dólares y euros se han gastado en los cientos de ensayos clínicos realizados en mi-

les y miles de pacientes de alzheimer, con valores de n de cientos de pacientes? La n no lo es todo. También cuenta el pensamiento crítico y la experiencia del investigador clínico.

Antonio G. GARCÍA

Médico y farmacólogo clínico  
Catedrático emérito de la UAM  
Presidente de la Fundación Teófilo  
Hernando

## ARTÍCULO

### **Manejo de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales directos**

Jose M<sup>a</sup> SERRA LOPEZ-MATENCIO (1), Concepción MARTÍNEZ NIETO (1), Estefanía ALAÑON PLAZA (1),

Tomas GALLEGOS ARANDA (1), Natalia ACEDO GONZALEZ (2)

(1) Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Princesa

(2) Servicio de Hematología, Hospital Universitario de la Princesa

#### Introducción

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), denominados de esto modo debido a su acción inhibitoria directa frente a una diana específica, bien el factor II (dabigatran etexilate), o el factor X activado (como rivaroxabán y apixabán), han demostrado ya un beneficio-riesgo favorable en diversas condiciones clínicas en las que está indicado el tratamiento anticoagulante oral. Sin embargo, su uso no está exento de ciertos inconvenientes. Todo ello obliga a establecer ciertas recomendaciones de uso para asegurar un correcto manejo, disponiendo los centros sanitarios de protocolos de actuación para el manejo de las complicaciones hemorrágicas, preparaciones para cirugía y exploraciones invasivas en pacientes tratados con los mismos. La reciente autorización del antídoto específico frente a dabigatran, idarucizumab (Praxbind®), y la esperada aparición de más antídotos frente a los otros ACOD aumenta la seguridad en el manejo de los acontecimientos adversos (AA) de estos fármacos.

#### Recomendaciones generales

Los ACOD están actualmente autorizados para su uso en las siguientes indicaciones:

- **Rivaroxaban:** Administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados.

- **Apixaban:** Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes

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

- **Dabigatran:** Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.

A continuación se enumeran las situaciones más relevantes en las cuales los ACOD están contraindicados: En aquellas situaciones donde el riesgo hemorrágico del paciente este aumentado. En pacientes con hemorragia activa o diátesis hemorrágica importante. Además, y de la misma forma que cualquier fármaco, si existe alergia, intolerancia o hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes. Algunos pacientes además tienen contraindicada la anticoagulación por sus características individuales.

Hay que tener en cuenta que estos fármacos interaccionan de forma relevante con rifampicina, carbamacepina o fenitoína así como antimicóticos azólicos administrados de forma sistémica ya que actúan disminuyendo sus concentraciones plasmáticas. Concretamente dabigatran está contraindicado

con ciclosporina, tacrolimus y dronedarona, ya que estos pueden aumentar su actividad hasta en un 100%. Así como ribaroxaban y apixaban están contraindicados con inhibidores de la proteasa del VIH.

Siempre hay que tener en cuenta que la administración conjunta con otros fármacos antitromboticos incrementa el riesgo hemorrágico, pudiendo administrarse con otros fármacos antiagregantes bajo vigilancia estrecha (hecho aplicable también a los AINEs). De forma general se recomienda no asociarlos a doble antiagregación y nunca deben asociarse a anticoagulantes.

En el momento del inicio del tratamiento se han de seguir las recomendaciones para cambiar de un fármaco antitrombótico por otro, evaluando previamente la función renal. Así como realizar un seguimiento clínico estrecho durante la terapia, evaluando el cumplimiento terapéutico del paciente, así como detectando las situaciones en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento terapéutico (ej.: aparición de sangrados y/o otros efectos adversos, intervenciones programadas, ajustes de dosis por cambio en la función renal, interacciones farmacológicas u otra causa, cambio del tipo de anticoagulante, etc.)

#### **Utilización de los ACOD en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular**

Los nuevos ACOD están autorizados en prevención de ictus en la fibrilación auricular (FA) no valvular (Tabla 1), indicación para la cual requieren visado de inspección. Se define la FA no valvular como aquella que no se asocia

a estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requiera tratamiento específico programado o ya efectuado (prótesis, valvuloplastia). Es importante tener en cuenta que en la FA valvular los ACOD no sólo no tienen indicación sino que existe contraindicación explícita en el caso de dabigatran.

En base a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se recomienda utilizar la escala CHA2DS2-VASC para usar los ACOD en pacientes con FA no valvular. En pacientes menores de 65 años y sin factores de riesgo la anticoagulación no está recomendada. En pacientes con puntuación mayor de 1 se prefiere anticoagular antes que antiagregar y

finalmente en todos los pacientes con puntuación igual o mayor de 2 está indicado anticoagular.

De forma adicional, la Guía Europea para el manejo de la fibrilación auricular ha elaborado una escala (HAS-BLED) para evaluar el riesgo hemorrágico. Así con una puntuación igual o superior a 3, el paciente presenta un alto riesgo hemorrágico, hecho que aunque no contraindica la anticoagulación oral obliga a un control más exhaustivo de dicho paciente.

Una vez clara la indicación de anticoagulación en estos pacientes, existe gran controversia en torno que anticoagulante a utilizar. De este modo, socie-

dades como la europea o canadiense de Cardiología recomiendan utilizar los ACOD sobre los antagonistas vit K (AVK); sin embargo, otras sociedades y el propio Ministerio de Sanidad recomiendan hacer la elección basándose en lo indicado en la tabla 2.

#### Tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV)

La prevención primaria de ETEV en cirugía ortopédica programada de cadera y rodilla es la indicación para la cual los ACOD tienen más experiencia de uso, de hecho, fue la primera que obtuvieron (Tabla 3).

**Tabla 1. Indicaciones y ajuste de dosis de los ACOD**

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
<b>Indicación:</b> <b>Prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular</b>	Con uno o más de los siguientes factores de riesgo: -Ictus, ataque isquémico o embolia sistémica previos. -Fracción de eyeción ventricular izquierda <40% -Insuficiencia cardíaca sintomática ≥ Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA) -Edad ≥75 años -Diabetes mellitus -HTA	Con uno o más de los siguientes factores de riesgo: -insuficiencia cardíaca congestiva, -hipertensión, -edad ≥ 75 años, -diabetes mellitus, -ictus o -ataque isquémico transitorio previos.	Con uno o más de los siguientes factores de riesgo: -ictus o ataque isquémico transitorio previos, -edad ≥ 75 años, - hipertensión, -diabetes mellitus, -insuficiencia cardíaca congestiva.
<b>Posología</b>	150 mg cada 12 horas	20 mg cada 24 horas	5 mg cada 12 horas
<b>Ajuste de dosis</b>	110 mg/12 horas si: -Edad ≥ 80 años -Insuficiencia renal moderada (ClCr: 30-49 ml/min.) -Edad 75-79 años, cuando el riesgo hemorrágico es alto (ej: peso <50kg, AAS, AINEs, clopidogrel) -Tratamiento con verapamilo	15 mg/24 horas si: - Insuficiencia renal moderada (ClCr: 30-49 ml/min) e - Insuficiencia renal grave (ClCr: 15-29 mL/min).	2,5 mg/12 horas si tiene dos o más de los siguientes: -Edad ≥ 80 años -Peso < 60 Kg -Insuficiencia renal grave (ClCr: 15-29 ml/min.) -Creatinina sérica > 1,5 mg/dl

**Tabla 2. Indicaciones de tratamiento anticoagulante de acuerdo al Ministerio de Sanidad**

Previamente anticoagulados con AVK	Deberían permanecer con AVK	Deberían pasar a ACOD	Inicios de tratamiento
	<b>Deberían permanecer con AVK</b>	<b>Deberían pasar a ACOD</b>	<b>Únicamente iniciaran con ACOD</b>
Buen control del tratamiento anticoagulante	Mal control terapéutico (tiempo en rango terapéutico <60%) de acuerdo con recomendación de la Agencia Española del Medicamento		Existencia de criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracranal*
Riesgo de sangrado gastrointestinal	Si interferencias medicamentosas relevantes		Antecedentes de hemorragia craneal
Insuficiencia renal severa	Si alto riesgo hemorrágico (excepto hemorragia gastrointestinal)		Cuando exista dificultad para acceder al control biológico
En insuficiencia renal moderada dabigatran está especialmente contraindicado por su alta tasa de eliminación renal	Cuando estando en tratamiento con AVK, han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control del INR		
Aquellos que no deseen pasar a los nuevos anticoagulantes orales	Con alto riesgo trombótico, especialmente si han sufrido un ictus o embolismos sistémicos graves durante el tratamiento con dicumarínicos		
	Cuando exista dificultad para hacer control biológico		

**Tabla 3. Indicaciones de los ACOD para el tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa**

	RIVAROXABAN	APIXABAN	DABIGATRAN
INDICACION	Tratamiento de la trombosis venosa profunda Prevención de la recurrencia de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar tras una trombosis venosa profunda en adultos. INDICACION NO FINANCIADA.		
INICIO	Diagnóstico clínico confirmado (no requiere inicio con heparina)		Tratamiento con HBPM al menos 5 días
DOSIS	15mg/12h las 3 primeras semanas 20mg/24h	10mg/12h durante 7 días seguido de 5mg/12h	150mg/12h
DURACION	3 meses salvo si trombosis espontánea o con factor de riesgo permanente	Según factores de riesgo. Si se pauta a largo plazo disminuir 2,5mg/12h a los 6 meses	Valorar beneficio/riesgo
MODIFICACION TTO	CICr15-30: Cambiar la dosis de mantenimiento a 15mg/24h		

### Manejo de los ACOD en el periodo perioperatorio

Tanto por las implicaciones que tienen en la práctica anestésica, como por la dificultad de equilibrar el balance hemorragia-trombosis en función de su mantenimiento o retirada en dicho período, el manejo de los ACOD es clave en este periodo. A continuación se sugieren unos protocolos de actuación en las situaciones más habituales, basados en la farmacocinética de los ACOD, sin embargo siempre habrá que tener en cuenta la valoración individualizada de cada paciente:

A) Tromboprofilaxis en pacientes que van a ser sometidos a cirugía ortopédica con anestesia regional: Debemos poner en marcha las medidas necesarias para asegurar en la medida de lo posible la seguridad de la técnica y minimizar el riesgo de sangrado neuroaxial, aunque después de revisar varias guías no se puede recomendar un protocolo con la suficiente evidencia para su estandarización. Lo más extendido es ejercer recomendaciones basándose en la farmacocinética de los ACOD. En cualquier situación en el que la función renal esté alterada (ya sea antes o durante el tratamiento) se individualizará la posología aumentando los intervalos de seguridad cuando sea necesario. Como intervalo general de seguridad se tomarán 2 vidas medias y 3 vidas medias en el caso de pacientes que estén recibiendo ACOD de forma prolongada por cualquier otra causa ajena a la intervención.

Apixaban (vida media 8-15h): El intervalo de seguridad entre la intervención y la administración del fármaco será de 6h. Entre la admi-

nistración del fármaco y la retirada del catéter epidural será de 24h. Entre la retirada del catéter y la siguiente administración del fármaco será de 6h.

Rivaroxaban (Vida media 7-11h): El intervalo de seguridad entre la intervención y la administración del fármaco será de 6h. Entre la administración del fármaco y la retirada del catéter epidural será de 18h. Entre la retirada del catéter y la siguiente administración del fármaco será de 6h.

Dabigatran (vida media 14-17h): El intervalo de seguridad entre la intervención y la administración del fármaco será de 4h. No se recomienda mantener el catéter epidural en pacientes que reciban dabigatran. Entre la retirada del catéter y la siguiente administración del fármaco el intervalo será de 4h.

B) Paciente anticoagulado a largo plazo que va a ser sometidos a cirugía programada: En la ficha técnica de los ACOD se recomienda la suspensión del fármaco 24h antes de la intervención si esta es de riesgo hemorrágico moderado y el paciente conserva una función renal normal, y de 2 a 4 días antes si la intervención es de riesgo hemorrágico alto. Varios autores recomiendan otras formas de abordar la situación sin que ninguna haya demostrado mayor evidencia:

- Suspender la administración del fármaco sin terapia puente: Se consideran 3 vidas medias como tiempo necesario para retirar el fármaco con seguridad. Así, apixaban requerirá 36h, rivaroxaban 27h y dabigatran 48h. Es decir, como norma general se puede establecer

que en pacientes con la función renal normal y sin otras circunstancias especiales que alteren la vida media del ACOD, suspender cualquiera de ellos 2 días antes de la intervención es seguro.

- Suspender la administración del fármaco realizando terapia puente: Se dejara de administrar el fármaco 5 días antes de la intervención y se administrará una HBPM a las 24h de la última dosis del ACOD. De este modo, la HBPM se administraría durante los 4 días previos a la cirugía, dando la última dosis 4 días antes de la misma. Esta modo de actuación sería el de elección en pacientes con riesgo hemorrágico alto, en los de riesgo trombótico elevado y cuando el CICr sea inferior a 50 ml/min. En los que el riesgo hemorrágico de la intervención quirúrgica sea moderado, pero cuyas características personales lo pudieran incrementar también es recomendable escoger esta opción.

C) Manejo de los ACOD en la cirugía urgente: Según las recomendaciones de las sociedades científicas la cirugía sólo se realizará si ha transcurrido un periodo de tiempo desde que se interrumpió el ACOD equivalente a 2 vidas medias del mismo (entre 24-36 horas según el fármaco en cuestión). No está recomendada la administración sistemática de ningún componente hemostático (plasma fresco, concentrado de complejo protrombínicos, factor VIIa) como profilaxis, estos únicamente se utilizarán si el paciente tiene alguna hemorragia secundaria al tratamiento anticoagulante. Se utilizará el tratamiento hemostático y de soporte

convencional para su manejo si la situación lo requiere. Además es recomendable realizar los test habituales de coagulación pues la normalidad en sus resultados asegura la hemostasia. Sin embargo, estos no se utilizarán como guía para controlar el sangrado debido a la variabilidad individual que presentan.

### Manejo de los ACOD en el postoperatorio

En los casos en los que el riesgo de hemorragia es bajo el ACOD se puede reintroducir transcurridas 24h de la cirugía, sin embargo, si el riesgo de hemorragia fuera alto se deberían esperar 48h. En los casos en los que se haya optado por terapia puente, se administrara la HBPM 24-48h después de la cirugía según el riesgo hemorrágico y se esperaran al menos 72h para reintroducir el ACOD (que siempre se administrara 24h después de la HBPM).

### Switching con otros anticoagulantes

#### ANTICOAGULANTES PARENTERALES

-En pacientes en tratamiento a base de Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM), se debe iniciar al ACOD cuando le tocara la siguiente dosis de la HBPM.

-En pacientes en tratamiento con heparina en infusión continua, se administrara el ACOD inmediatamente después del cese de la infusión.

-En pacientes tratados con ribaroxaban o apixaban, el tratamiento con HBPM o heparina en infusión continua se iniciará 12-24h después de la última dosis (entre 1-2 vidas medias de estos ACOD). Sin requerir bolus intravenoso de heparina.

-En pacientes tratados con dabigatran, el cambio a HBPM o infusión continua de heparina se realizará según los valores de aclaramiento de creatinina del paciente. Así, para CrCl mayores o iguales de 30 ml/min se esperaran entre 12-24 h desde la última dosis del ACOD y para valores de CrCl menores de 30ml/min se esperaran 48 h. Como norma general sin embargo, en pacientes con CrCl menores de 30ml/min la administración de dabigatran está contraindicada y la de HBPM contraindicada.

### WARFARINA

Aunque algunos pacientes anticoagulados de manera estable con war-

farina pueden preferir continuar con ella, dada la comodidad de los ACOD, su mayor eficacia y el menor riesgo de provocar sangrado intracraneal parece que la opción más extendida es el cambio a estos. En general, al sustituir warfarina por cualquier ACOD se esperarán 24 h desde el cese de la administración del primero asegurándose de que el INR (International Normalised Ratio) sea 2,5 o inferior.

En ciertos pacientes en los cuales no es posible continuar la anticoagulación con ningún ACOD se puede considerar el cambio a warfarina. En estos casos hay que tener en cuenta varios aspectos que son determinantes: La función renal del paciente, pues la vida media de eliminación de los ACOD está condicionada por esta; el efecto de la warfarina no es inmediato sino que en general tarda 4-5 días en hacerse efectivo, por ello el ACOD no se suspenderá hasta que se considere que la warfarina ha alcanzado su efecto ; el valor INR, este debe tomarse con mucha precaución pues está afectado por ambos fármacos (el ACOD y la warfarina) en ese intervalo de tiempo, de este modo se tomara el valor de INR a los 3 días de iniciar con warfarina con el objetivo de encontrar los valores más elevados, suspendiendo el ACOD sólo cuando el valor de INR sea mayor o igual a dos, habiéndolo medido 2 días consecutivos. De este modo, si el paciente estaba con ribaroxaban o apixaban, estos se dejaran de administrar 4 días después de iniciar warfarina (si CrCl>50ml/min), 3 días después (si CrCl=30-50ml/min) o 2 días después (si CrCl=15-30ml/min). Si el paciente estaba con dabigatran se realizará todo un día antes, es decir, se retirara el ACOD 3, 2 o 1 después de administrar warfarina según la función renal del paciente.

### Manejo de las complicaciones hemorrágicas

#### Premisas generales

La experiencia en el manejo de las complicaciones hemorrágicas causadas por los ACOD es muy limitada, ya que la poca información disponible procede de pequeños ensayos clínicos en donde los pacientes están más controlados que en la práctica clínica. Afortunadamente son fármacos de corta vida media (5-17h), por lo que en la mayoría de los casos bastaría con interrumpir la administración del fármaco. Es importante tener un registro con la hora exacta de la última administración del ACOD ya que permitirá una correcta interpretación de las pruebas de

coagulación. Los test de coagulación pueden ser nuevamente útiles en esta situación pero no imprescindibles ni determinantes por lo que se utilizarán como complemento.

- Suspensión del ACOD. Teniendo en cuenta para la reintroducción la severidad del sangrado, factores de riesgo (disfunción renal, disfunciones anatómicas) o la indicación inicial de la anticoagulación.

- Pruebas de laboratorio. El valor de Hb debe ser conocido para valorar la severidad del sangrado, así como la realización de los test estándar de coagulación (APTT, PT y TT) para valorar la contribución del exceso de fármaco en el episodio hemorrágico. Además es vital conocer el aclaramiento de creatinina para predecir el tiempo que tardará el paciente en eliminar por completo el fármaco.

- Medidas de soporte generales. Se pondrán en marcha procedimientos quirúrgicos y radiológicos con la finalidad de identificar la causa del sangrado y así poder actuar en consecuencia teniendo en cuenta el estado del paciente. Se debe mantener una adecuada hidratación del paciente para aumentar la eliminación del fármaco. Si es requerido se realizaran transfusiones sanguíneas, mientras que la administración de plaquetas se realizará solo en pacientes que ya estaban recibiéndolas como parte de su terapia o en pacientes con trombocitopenia severa (<50X109/L).

- Carbón activo. Se puede considerar su administración en pacientes con sangrado severo o moderado si han transcurrido menos de 2 h desde la última dosis del ACOD.

- Agentes hemostáticos. Se recomienda en primer lugar la administración de complejo protrombínico (CP) 15-50 UI/kg, antes que plasma fresco congelado (PFC) 10-20 ml/kg, para la reversión del efecto anticoagulante en la hemorragia grave o hemorragia intracraneal. Se debe considerar el uso de concentrado de complejo protrombínico (CCP), aunque sólo Feiba® (CCP activado que contiene factores no activados I, IX, X, y el factor VII activado) a dosis bajas y en un pequeño estudio ha mostrado efectividad para la reversión de dabigatran (y es efectivo también para rivaroxaban), y facilitar la generación de trombina. Como alternativas, se pueden usar el factor VII recombinante activado (r-FVIIa), en uso compasivo y teniendo en cuenta el riesgo de trombosis arterial. Estas recomendaciones se basan solamente en datos limitados de estudios en vo-

luntarios sanos, ya que no existe experiencia amplia en pacientes más allá de los datos obtenidos del estudio RE-LY.

- **Diálisis.** Se debe considerar su uso en pacientes con sangrado grave que estuvieran en tratamiento con dabigatran, particularmente en aquellos con la función renal afectada o cuyos niveles del fármaco fueran elevados (APTT >80 s o [dabigatran]>500ng/ml). La utilidad de la diálisis en el caso de rivaroxaban y apixaban está descartada.

Lo más importante una vez suspendido el ACOD es catalogar la gravedad de la hemorragia y su localización:

- **Sangrado leve/local:** Se procederá a compresión mecánica. Tratamiento expectorante en situaciones como sangrado nasal severo.
- **Sangrado moderado:** Además de lo anterior, se realizaran las medidas de soporte adecuadas (fluidoterapia, soporte hemodinámico, transfusiones), se valorará mantener la hemostasia mediante cirugía, realizar hemodiálisis y la administración de agentes hemostáticos. Si han transcurrido menos de 2 h desde la última dosis se administrará carbón activado.
- **Sangrado grave:** Además de lo descrito en situaciones de sangrado moderado se debe valorar la administración de los siguientes agentes si la situación es de compromiso vital: CCP a 25 UI/Kg; CCPa (FEIBA) a 50UI/Kg con un máximo de 200 UI/Kg/dia; FVIIr (Novoseven) a 90µg/Kg.

### Antídotos específicos de los ACOD

Las medidas de soporte y el uso de agentes hemostáticos eran hasta el momento las únicas opciones disponibles para manejar las hemorragias producidas en pacientes tratados con ACOD. Sin embargo, la reciente aprobación de idarucizumab para la reversión del efecto anticoagulante en pacientes tratados con dabigatran que sufren hemorragias graves o que vayan a ser sometidos a una intervención urgente y la inminente llegada de andexanet alfa y aripazina hace que el escenario a la hora de manejar las reacciones adversas de los ACOD cambie de manera sustancial.

#### *Idarucizumab*

Este fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado se une con alta afinidad al dabigatran revirtiendo sus

efectos anticoagulantes. Se presenta como solución de administración intravenosa (IV) lista para su administración. Actualmente está aprobado en la Unión Europea (UE) para pacientes en tratamiento con dabigatran etexilate cuando se requiere revertir sus efectos anticoagulantes en cirugías urgentes o cuando el sangrado es incontrolable. Su uso está indicado junto con las medidas de soporte apropiadas. La dosis recomendada es de 5 g, administrados IV en 2 infusiones consecutivas (viales de 50ml con 2,5g) o en bolus IV. En un pequeño número de pacientes pueden ser detectables niveles libres de dabigatran en plasma a las 12-24 h de la administración de idarucizumab debido a la redistribución intravascular del dabigatran, lo cual podría provocar elevación de los parámetros de la coagulación. En estos pacientes y en los que requieran una nueva intervención de urgencia se puede administrar una segunda dosis de 5 g.

La reversión del efecto anticoagulante de idarucizumab puede exponer al paciente a los fenómenos trombóticos propios de su enfermedad, por lo que la anticoagulación debe ser reiniciada lo antes posible si la situación clínica lo permite. La readministración de dabigatran se puede realizar a las 24 h de haber recibido idarucizumab (ya que la vida media de idarucizumab es de aproximadamente 10 h) y la administración de otro anticoagulante se puede realizar en cualquier momento si el paciente presenta un estado clínico estable.

Al no tener actividad enzimática tipo trombina, no tiene actividad procoagulante per-se, tampoco produce regeneración de la trombina al contrario que PPC. Además su afinidad por dabigatran no es modificada por la administración de otras sustancias utilizadas como medida de soporte en estos casos. Según las principales guías europeas idarucizumab, junto con las medidas de soporte adecuadas, es la opción preferida para revertir los efectos de dabigatran con sangrado grave. De cualquier modo, el manejo de las complicaciones hemorrágicas debidas a dabigatran debe ser individualizado basándose en la localización, el tipo de lesión, gravedad y estado del paciente ya que todo ello va a ser más determinante en la pronóstico de la situación que la propia reversión de la anticoagulación provocada por dabigatran. Hay que tener en cuenta además el tiempo que ha transcurrido desde la última dosis administrada de dabigatran (cuya vida media en sujetos con función renal normal varía entre 12-14

h) para valorar si es útil o no la administración de dabigatran. Idarucizumab se puede administrar sin tener los resultados de los test de coagulación, permitiendo su uso en situaciones de emergencia. Esto no es óbice para que los niveles de dabigatran en plasma o los parámetros de coagulación puedan ser útiles a la hora de manejar el uso de idarucizumab en las situaciones de menor urgencia.

En sujetos sanos la administración de idarucizumab redujo la concentración en plasma de dabigatran libre a niveles similares al límite de detección (1ng/mL), revirtiendo sus efectos anticoagulantes de inmediato. Resultados que fueron confirmados en el estudio RE-VERSE AD (actualmente en marcha), en el cual se demostró que tanto en pacientes con sangrado grave como en aquellos que iban a ser sometidos a cirugía urgente los efectos anticoagulantes de dabigatran revertían completamente al administrar idarucizumab. En este estudio el fármaco fue bien tolerado, siendo los efectos adversos más comunes (incidencia>5%) hipokalemia (7%), delirio (7%), constipado (7%), pirexia (6%), y neumonía (6%). Se produjeron casos de eventos trombocíticos en 5 pacientes, aunque ninguno de ellos estaba recibiendo terapias antitrombóticas en el momento del evento, pudiendo atribuirse a la enfermedad de base del paciente. Al igual que todas las sustancias de naturaleza proteica idarucizumab es potencialmente inmunogénico, sin embargo la formación de anticuerpos ante el fármaco no tuvo incidencia alguna en la actividad clínica del mismo ni a la hora de desencadenar reacciones adversas.

La principal desventaja de este estudio es la falta de un grupo control, lo cual es así debido a que todavía no existe una alternativa terapéutica al fármaco (no siendo ético aleatorizar a pacientes con hemorragias graves a tomar placebo),

#### *Andexanet alfa*

Andexanet alfa (también conocido como PRT064445) es una forma recombinante modificada del factor Xa (Portola Pharmaceuticals) que es catalíticamente inactiva, pero que mantiene alta afinidad por los inhibidores del factor Xa, revirtiendo por tanto sus efectos anticoagulantes. En modelos animales redujo el sangrado en un 85%. En un estudio fase I redujo la actividad anti-FXa y la anticoagulación inducida por rivaroxaban de forma dosis-dependiente. En los estudios fase II redujo la acción anti-FXa en pacientes tratados

con apixaban en un 65%, y en los tratados con rivaroxaban en un 20-53%.

Las dosis utilizadas del fármaco en dichos ensayos varían de 90 a 600 mg en bolus IV. El fármaco fue bien tolerado, no observándose eventos trombocitos o de otra índole. Sin embargo, estos datos han de ser tomados con cautela pues cuentan con pocos pacientes. Actualmente está en marcha un estudio (ANNEXA-4) abierto confirmatorio de fase 3b/4 con un solo brazo en pacientes que están recibiendo apixaban, rivaroxaban, edoxaban o enoxaparina con eventos de sangrado graves.

#### *Aripazina (Ciraparatag)*

Aripazina (también conocida como PER977) es una pequeña molécula catiónica de administración IV (Perosphere Inc) con la intención de ser usada como antídoto de amplio espectro ante sustancias anticoagulantes, ya que tiene la capacidad de unión a las heparinas tanto no fraccionadas como a las de bajo peso molecular, fondaparinux, dabigatran, y a los inhibidores del factor Xa. En modelos animales ha demostrado inhibir el sangrado. En estudios con ratones ha demostrado disminuir el sangrado con todos los ACOD en más de un 90%. Aunque su mecanismo de acción permanece

aún desconocido, un estudio parece evidenciar que su efecto se debe más a una acción procoagulante que a la propia inhibición de las dianas. Esto no ha sido confirmado en otro estudio en donde pacientes sanos tratados con rivaroxaban o apixaban fueron tratados con aripazina, revertido el efecto de los mismos de manera dosis dependiente sin efectos procoagulantes.

Actualmente se halla inmerso en estudios de fase II en los que ya ha demostrado que una sola inyección en bolo IV produce una completa y mantenida reversión de los efectos anticoagulantes de edoxaban y de enoxaparina. Además, no ha sido detectado ningún efecto procoagulante en ninguna prueba de laboratorio realizada.

#### **Conclusión**

Los ACOD han supuesto un gran adelanto en la tromboprofilaxis y en el manejo de las enfermedades tromboembólicas. Su gran comodidad de uso, la extensa ventana terapéutica, y el hecho de no requerir monitorización ni frecuentes ajustes de dosis ha supuesto un aumento exponencial en su uso desde su aprobación. Una de sus desventajas ha sido la falta de un antídoto que pudiera revertir sus efectos en caso de que fuera necesario. Hasta

la fecha, el manejo de los pacientes en tratamiento con ACOD y con sangrado grave o que requerían intervención urgente ha sido llevado a cabo interrumpiendo el ACOD inmediatamente, aplicando las medidas de soporte adecuadas o retrasando la cirugía hasta 12-24 h después de la última administración del ACOD, considerando en casos graves la administración de factores hemostáticos o, en el caso de dabigatran la hemodiálisis o la hemofiltración venosa.

La reciente aprobación de idarucizumab sumada a la inminente llegada de más antídotos a la práctica clínica, complementará el actual manejo de las reacciones adversas asociadas a estos fármacos. De todos modos la información disponible en cuanto a la utilidad real de estos antídotos es aún escasa debido en parte a la imposibilidad de realizar ensayos clínicos randomizados en pacientes tratados con ACOD que padecen eventos de sangrado graves o que vayan a ser intervenidos de urgencia (no sería ético administrar placebo a estos pacientes). La práctica clínica será la que, en el futuro determine la eficacia real de estos antídotos y su lugar en el algoritmo de actuación a la hora de manejar los AA de los ACOD.

#### **REFERENCIAS**

- Hull R, Hirsh J, Jay R et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1982; 307: 1676-68.
- Ansell JE. The quality of anticoagulation management. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 895-6.
- Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Calvo-Rojas G, et al. Discovery of anticoagulant drugs: a historical perspective. *Curr Drug Discov Technol*. 2012; 9:83-104.
- Villines TC, Schnee J, Fraeman K, et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost*. 2015; 115:1-9.
- Stacy Z, Richter S. Practical considerations for the use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb* 2017; 23:5-19.
- Deborah K, Rose BA, Barak B, et al. Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents. 2018; 27: 2049-58.
- Ciurus T, Sobczak S, Cichocka-Radwan A, et al. New oral anticoagulants-a practical guide. *Polish J Cardio-Thoracic Surg*. 2015; 12: 111-8.
- Abdou JK, Auyeung V, Patel JP, Arya R. Adherence to long-term anticoagulation treatment, what is known and what the future might hold. *Br J Haematol* 2016; 174: 30-42.
- Baglin T. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban. *Br J Haematol* 2013; 163: 160-.
- Coleman CI, Baugh C, Crivera C, et al. Healthcare costs associated with rivaroxaban or warfarin use for the treatment of venous thromboembolism. *J Med Econ* 2017; 20: 200-3.
- Ihaddadene R, Carrier M. The use of anticoagulants for the treatment and prevention of venous thromboembolism in obese patients: implications for safety. *Exp Opin Drug Safety* 2016; 15: 65-74.
- Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery*. 2017; 80:6-15.
- Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M: Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol*. 2013; 160: 35-46.
- Shaw JR, Siegal DM. Pharmacological reversal of the direct oral anticoagulants—A comprehensive review of the literature. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2: 251-65.
- Tummala R, Kavtaradze A, Gupta A, et al. Specific antidotes against direct oral anticoagulants: a comprehensive review of clinical trials data. *Int J Cardiol*. 2018;214: 292-8.



*"Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de DPD en pacientes candidatos a recibir dihidropirimidinas (capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur) para evitar el riesgo de reacciones adversas graves".*

# VACUNAS COVID-19

## El programa BIFAP en la vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 22 de diciembre de 2020

Referencia: MUH (FV), 19/2020

- El programa BIFAP participa en diversos proyectos europeos para contribuir a la vigilancia de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19
- En el proyecto ACCESS (1) se calcularán las incidencias basales de una serie de acontecimientos clínicos adversos considerados de especial interés en la farmacovigilancia de las vacunas (AESI, por sus siglas en inglés). Estas incidencias basales se podrán utilizar después para compararlas con las que se observen durante los períodos de vacunación
- En el proyecto “Early-Covid-Vaccine-Monitor” (2) se llevará a cabo una monitorización periódica de la seguridad en períodos cortos de tiempo
- La finalidad de estos estudios es contribuir al mejor conocimiento del perfil beneficio-riesgo de las vacunas frente a la COVID-19 identificando los posibles problemas que, por infrecuentes o tardíos, no se hayan identificado en los ensayos clínicos realizados
- En los estudios realizados en bases de datos de historias clínicas informatizadas como BIFAP es fundamental que la información sobre la vacunación y sobre cualquier acontecimiento clínico o diagnóstico queden registrados y fechados correctamente en la historia clínica
- La AEMPS agradece a las Comunidades Autónomas participantes en el Programa BIFAP su esfuerzo y colaboración

El programa BIFAP (<http://www.bifap.org/>) consiste en una base de datos informatizada de registros médicos electrónicos estructurados para la realización de estudios farmacepidemiológicos que integra en la actualidad datos de salud de más de 14 millones de pacientes.

BIFAP está financiado y gestionado por la AEMPS con la colaboración de las Comunidades Autónomas de Aragón, Asturias, Canarias, Cantabria, Castilla-La Mancha, Castilla y León, La Rioja, Madrid, Murcia y Navarra y el apoyo de las principales sociedades científicas de atención primaria. BIFAP como base de datos está participando en diversos proyectos para contribuir a la monitorización de la seguridad de las vacunas frente a la COVID-19.

El proyecto ACCESS (1), financiado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha analizado la factibilidad de crear una infraestructura europea para el seguimiento de estas vacunas y la realización de estudios específicos

en colaboración con los países participantes. En este proyecto se han desarrollado herramientas para identificar los diagnósticos correspondientes a 37 AESI, para los que se están calculando las tasas basales de incidencia en 7 países europeos, que cubren una población fuente de 130 millones de personas. Con el conocimiento de estas tasas basales se realizará un seguimiento de la población vacunada, para monitorizar y determinar si estas incidencias permanecen constantes o pudieran aumentar en los períodos de administración de la vacuna.

Otro proyecto en el que participa BIFAP es el “Early-Covid-Vaccine-Monitoring” (2), también financiado por la EMA, para la monitorización en tiempo real de la vacuna. El objetivo general de este proyecto es seguir generando conocimiento adicional sobre la seguridad de las vacunas cuando comience la campaña de vacunación. Este conocimiento en la práctica clínica, complementario al obtenido en los ensayos clínicos sobre la seguridad de

las vacunas contra el SARS-CoV-2, ayudará a continuar delimitando sobre su perfil de beneficio-riesgo. Para ello, se realizará un estudio observacional para estimar las tasas de incidencia de los AESI después de la vacunación en los grupos de población priorizados para ser vacunados. Esto exigirá un seguimiento casi en tiempo real de la información, tanto de vacunación frente a la COVID-19 como diagnóstica, procedente de los registros de la historia clínica electrónica actualizados con periodicidad suficiente.

Con la participación de BIFAP en los citados estudios se contribuye a mejorar el conocimiento de estas vacunas, complementando otras tareas de farmacovigilancia. Con ello se colaborará en la identificación, cuantificación y caracterización de los posibles riesgos que, por infrecuentes o tardíos, no se hayan identificado en los ensayos clínicos realizados y que puedan identificarse en las bases de datos de historias clínicas informatizadas.

## REFERENCIAS

1. ACCESS (vACCine covid-19 monitoring readinESS) Protocol: Background rates of Adverse Events of Special Interest for monitoring COVID-19 vaccines Version 1.1 September 21 2020. <https://vac4eu.org/covid-19-vaccine-monitoring/>
2. Early-Covid-Vaccine-Monitor. Early safety monitoring of SARS-CoV-2 vaccines in EU Member States. (EMA/2017/09/PE (Lot 4), Reopening of competition no. 19)

## Información sobre la administración de la segunda dosis de la vacuna Comirnaty frente a la COVID-19

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 22 de enero de 2021

Referencia: MUH, 1/2021

- Es habitual la administración de varias dosis en la mayoría de las vacunas debido a que así se incrementa la respuesta del sistema inmune y la protección frente a la enfermedad
- La segunda dosis de la vacuna Comirnaty de BioNTech frente a la COVID-19 puede administrarse entre 21 y 28 días después de la primera sin que se espere que esto influya en su grado de eficacia

La ficha técnica de la vacuna Comirnaty de BioNTech establece que debe administrarse «... con una separación de al menos 21 días» entre la primera y la segunda dosis, pero también que los análisis de eficacia «... incluyeron a participantes que recibieron su segunda dosis entre 19 y 42 días después de la primera dosis» debido a que, por diversos motivos, algunos de ellos no la recibieron en las fechas previstas.

La mayoría de las vacunas autorizadas requieren la administración de al menos dos dosis para conseguir la máxima eficacia. Esto es así porque el primer contacto con el antígeno de la vacuna es capaz únicamente de desencadenar un determinado nivel de protección y éste se multiplica con dosis posteriores de la misma.

La manera en la que se determina el intervalo entre las dosis se basa en la pauta con la que se haya vacunado en los ensayos clínicos de forma que, finalmente, se traslada a la ficha técnica de la vacuna una recomendación sobre la duración de dicho intervalo.

Diferir la administración de la segunda dosis más allá del rango óptimo marcado en la ficha técnica tiene el riesgo de que la protección conferida por la primera dosis es de corta duración en comparación a la que se obtiene tras dos dosis. Por ello, en el caso de ser necesaria una demora, la AEMPS recomienda que sea la menor posible. Se considera que el impacto de retrasar la segunda dosis de esta vacuna frente a la COVID-19 por un período de tiempo corto no va a dis-

minuir la protección que se alcance. Un retraso de una semana, que puede ser necesario por motivos de logística, de las condiciones de la persona que recibirá la vacuna, o de ajustes en la actividad asistencial, no se espera que tenga impacto en la eficacia de la vacunación.

Con todos estos datos, y para evitar confusiones tanto por parte de profesionales sanitarios como de la ciudadanía, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera que la segunda dosis de la vacuna Comirnaty de BioNTech se puede administrar entre 21 y 28 días después de la primera sin que esto influya en su grado de eficacia.

## USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

### Estimación del uso de medicamentos potencialmente inapropiados entre los ancianos en Estados Unidos

Antía GÓMEZ FERNÁNDEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa

El concepto de futilidad médica es muy antiguo. Hipócrates aconsejaba a los médicos que no trataran a los pacientes que estaban "sobrepasados por su enfermedad". La idea de no recomendar o proporcionar tratamientos que no puedan ayudar a un paciente ha formado parte de los códigos de ética médica durante siglos.

La prescripción inadecuada de medicamentos es algo muy común en la sociedad actual, especialmente entre la tercera edad. Debido en parte a las altas tasas de polifarmacia y comorbilidades, la edad avanzada es uno de los factores de riesgo más importantes para los eventos adversos relacionados con la medicación.

En un estudio transversal de Medicare, publicado en *Journal of the Ameri-*

can Geriatrics Society y disponible en Medscape, buscan estimar el alcance y el coste de la prescripción potencialmente inadecuada en adultos mayores de Estados Unidos. Para ello, se incluyeron pacientes que se inscribieron en el Programa de Medicamentos Recetados de la Parte D de Medicare entre 2014 y 2018.

Para identificar los medicamentos potencialmente inapropiados, revisaron los Beers Criteria® de la Sociedad Americana de Geriatría (AGS) de 2019. Cada medicamento tiene una evaluación adjunta del nivel de evidencia (de bajo a alto) y la fuerza de la recomendación (de débil a fuerte). Se incluyeron medicamentos con evidencia de alta calidad y una recomendación fuerte (es decir, inhibidores de la bom-

ba de protones (IBP), antidepresivos tricíclicos, sulfonilureas, fármacos que contienen estrógenos, antiarrítmicos, somatotropina y barbitúricos). También se añadieron las benzodiacepinas, que tenían una recomendación fuerte pero una evidencia de "calidad moderada", ya que se asocian con un mayor riesgo de caídas.

En 2018, se dispensaron 7.300 millones de dosis de medicamentos potencialmente inapropiados a pacientes inscritos en la Parte D de Medicare. Los grupos de fármacos más comunes por número de dosis dispensadas fueron los IBP (45%), las benzodiacepinas (31%) y los antidepresivos tricíclicos (9%). Esto correspondió a 4.400 millones de dólares de gasto notificado en 2018. Los cinco principales medi-

camientos por gasto notificado fueron dexlansoprazol (602 millones de dólares), esomeprazol (506 millones de dólares), omeprazol (390 millones de dólares), dronedarona (313 millones de dólares) y estrógenos conjugados (298 millones de dólares). La media de dosis por medicamento y paciente osciló entre 112 y 433 (dexlansoprazol = 231 dosis, esomeprazol = 250 dosis, omeprazol = 276 dosis, dronedarona = 433 dosis y estrógenos conjugados = 112 dosis). De 2014 a 2018, se dispensaron 43.000 millones de dosis de medicamentos potencialmente inapropiados, con un gasto declarado de 25.200 millones de dólares.

Más allá de las consecuencias financieras, el uso de medicamentos potencialmente inapropiados entre los adultos mayores es preocupante debido al mayor riesgo asociado de delirio, caídas, fracturas de cadera y hospitaliza-

ción. Estudios anteriores han demostrado que hasta el 50% de los adultos mayores toman al menos un medicamento potencialmente inapropiado. Este estudio ayuda a contextualizar la frecuencia de prescripción potencialmente inadecuada a nivel poblacional, así como los gastos financieros asociados.

El conjunto de datos utilizado en este estudio carece de información a nivel de paciente para identificar por qué se prescriben los medicamentos. En algunos casos, los beneficios potenciales pueden haber superado los riesgos después de una evaluación individualizada. Además, aunque aproximadamente el 85% de los pacientes de Medicare son mayores de 65 años, algunos pueden ser más jóvenes (por ejemplo, los que padecen una enfermedad renal terminal); por lo tanto, es posible que se hayan clasificado

erróneamente algunos medicamentos como potencialmente inapropiados. Por último, este conjunto de datos no tiene en cuenta los reembolsos pagados por los medicamentos de marca, por lo que también se puede haber sobreestimado el gasto.

El uso de medicamentos potencialmente inapropiados entre los adultos mayores es común y costoso. La atención cuidadosa a su uso y la depresión cuando es clínicamente apropiada son oportunidades importantes para reducir los costes y mejorar potencialmente los resultados.

NOTA: Adaptado de Fralick, M., Bartsch, E., Ritchie, C. S., & Sacks, C. A. (2020). Estimating the use of potentially inappropriate medications among older adults in the United States. Journal of the American Geriatrics Society, 68(12), 2927-2930.

## INVESTIGACIÓN

### *Aprobación del real decreto por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos*

Nota de la AEMPS publicada el 27 de noviembre de 2020

Referencia: MUH (FV), 17/2020

- **Se ha publicado el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano, que entrará en vigor el próximo 2 de enero de 2021.**
- **El objetivo de esta nueva normativa está orientado a simplificar los procedimientos administrativos facilitando la investigación independiente, obtener una evaluación más eficiente de la calidad e idoneidad de cada estudio y actualizar las garantías de transparencia y acceso a la información de estos estudios**

El Boletín Oficial del Estado ha publicado el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre de 2020, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano. Este Real Decreto entrará en vigor el próximo 2 de enero de 2021 y sustituirá a la normativa hasta ahora vigente, la Orden SAS/3470/2009 [1], y el capítulo VI relativo a los Estudios Posautorización del Real Decreto 577/2013 [2].

Los estudios observacionales con medicamentos son esenciales para obtener datos sobre su seguridad y efectividad en el contexto real de la asistencia sanitaria, lo que permite perfilar las condiciones en las que los beneficios de los medicamentos superan sus riesgos, además de aportar información para posicionar el lugar del medicamento en la terapéutica.

La necesidad de actualizar la normativa sobre los estudios observacionales, diferente de la de los ensayos

clínicos, surge de la publicación de legislación europea y nacional con impacto en la realización de estos estudios y de la experiencia adquirida a lo largo de años pasados que ha puesto en evidencia la complejidad del actual procedimiento.

Los objetivos principales de la nueva normativa son:

- ▶ Simplificar los procedimientos administrativos requeridos para la realización de los estudios, facilitando en particular la investigación independiente.
- ▶ Posibilitar una evaluación más eficiente y una decisión única sobre la idoneidad y calidad del protocolo, independientemente de la valoración posterior de la factibilidad y pertinencia para su realización en los centros sanitarios concretos.
- ▶ Orientar la intervención de las administraciones sanitarias hacia

aquellos estudios observacionales que son de seguimiento prospectivo, por su posible impacto en el uso de los medicamentos objeto de estudio en el Sistema Nacional de Salud.

Para todos los estudios que no sean de seguimiento prospectivo, solo se requerirá antes de su inicio disponer del dictamen favorable de un único Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) en España y el acuerdo para su realización del/los centro/s sanitario/s donde se llevarán a cabo.

En el caso de estudios que se realizan con fuentes de datos secundarias (como los realizados con registros de pacientes o bases de datos de ámbito poblacional) se deberán cumplir las condiciones que establezca el responsable del tratamiento de dichos datos.

Para estudios de seguimiento prospectivo, además de los requisitos an-

teriores, las comunidades autónomas podrán desarrollar normativa propia en base a sus competencias excepto para aquellos que son investigaciones clínicas sin ánimo comercial. Para ello dispondrán de un año adicional desde la entrada en vigor de este real decreto.

La nueva normativa indica los aspectos del estudio que debe evaluar el CEIm, evaluación metodológica, ética y legal de los protocolos de investigación.

Entre otros aspectos que se actualizan, cabe destacar las garantías de

transparencia e información de los estudios, y en concreto la publicación de información sobre los estudios observacionales en el Registro Español de Estudios Clínicos (REec), incluyendo la información de los resultados de los estudios.

Finalmente, el nuevo real decreto prevé la publicación en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de las instrucciones para la realización de estudios observacionales con medicamentos, que se elaborarán en colaboración con los CEIm y

las administraciones sanitarias competentes de las comunidades autónomas.

Se encuentra ya disponible en la página web de la AEMPS un documento de preguntas y respuestas sobre la transición desde la normativa anterior sobre estudios posautorización de tipo observacional al nuevo Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre: [https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacionclinica\\_medicamentos/estudiospostautorizacion/](https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacionclinica_medicamentos/estudiospostautorizacion/)

## REFERENCIAS

1. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.
2. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano



*"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".*

## FARMACOVIGILANCIA

### **La AEMPS autoriza el CAR-T ARI-0001 del Hospital Clínic para pacientes con leucemia linfoblástica aguda**

Nota informativa de la AEMPS publicada el 10 de febrero de 2021

Referencia: MUH, 4/2021

- El CAR-T ARI-0001 es el primer CAR-T desarrollado en Europa autorizado para su uso en pacientes
- La AEMPS ha emitido una autorización de uso para medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial, lo que permitirá tratar pacientes con leucemia linfoblástica aguda resistentes a tratamientos convencionales que hasta ahora no tenían más opciones terapéuticas
- En un ensayo clínico realizado en el Clínic y en el Hospital Sant Joan de Déu, el CAR-T ARI-0001 demostró ser seguro y eficaz

El uso concomitante de dronedarón- La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha aprobado el uso como medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial el CAR-T ARI-0001, desarrollado por el Hospital Clínic, para su utilización en pacientes mayores de 25 años con Leucemia Linfoblástica resistente a los tratamientos convencionales. Se trata del primer CAR-T desarro-

llado íntegramente en Europa que es aprobado por una agencia reguladora.

La autorización excepcional de uso por parte de la AEMPS supone un hito en nuestro país, pues es el primer tratamiento con células modificadas genéticamente que lo consigue. Esta autorización forma parte del Plan de abordaje de Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud, del Ministerio de Sanidad.

Hoy lo han explicado en rueda de prensa el Dr. Josep M. Campistol, Director General del Clínic; el Dr. Álvaro Urbano-Ispizua, Director del Instituto Clínic de Enfermedades Hemato-Oncológicas; el Dr. Manel Juan, Jefe del Servicio de Inmunología al Centre de Diagnòstic Biomèdic (CDB) del Clínic y responsable de las plataformas conjuntas de Hospital Sant Joan de Déu i Banc de Sang i Teixits; el Dr. César

Hernández, Jefe del Departamento de medicamentos de uso humano de la AEMPS y la Dra. Xènia Acebes, Directora del Área Asistencial del Servei Català de la Salut (CatSalut).

El Dr. Josep M. Campistol, comenta que "llegar hasta aquí ha sido posible gracias al esfuerzo conjunto de muchos profesionales e investigadores del hospital que han participado en las diversas etapas del desarrollo del tratamiento, desde la puesta a punto del CAR-T, hasta la realización del ensayo para demostrar su eficacia. Además, hemos contado con el impulso de la sociedad, a través del Proyecto ARI, para hacer realidad este proyecto que refleja la vocación del Clínic de ofrecer las alternativas de tratamiento más innovadoras a nuestros pacientes".

El Dr. César Hernández apunta que "la autorización de uso que se concede en base a esta legislación de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial debe permitir, tanto el acceso de pacientes que no tienen otras alternativas de tratamiento, como continuar generando conocimiento sobre el medicamento para que, eventualmente, se consiga una autorización de comercialización centralizada para toda Europa".

La Dra. Xènia Acebes señala que "con la exención de uso hospitalario del CAR-T ARI 001, queda patente que el Sistema de Salud de Cataluña está a la vanguardia de las terapias avanzadas. Los resultados se han conseguido gracias a la colaboración entre instituciones y la perseverancia de los equipos, que ha permitido desarrollar y autorizar esta terapia para una patología grave, con una indicación nicho. El Servicio Catalán de la Salud apuesta fuerte para desarrollar tratamientos innovadores. Sin duda, este es un punto de partida para el crecimiento de las terapias avanzadas en Cataluña y también para otras CAR que se puedan producir en nuestra casa".

#### Un CAR-T desarrollado con una molécula propia

El CAR-T (Chimeric Antigen Recetor T-Cell) es un tipo de terapia celular y génica en la que el paciente se convierte en su propio donante. Consiste en modificar los linfocitos T del paciente para que tengan la capacidad de atacar a las células tumorales. "En nuestro caso, el CART lo hemos desarrollado a partir de un anticuerpo propio creado en el hospital hace más de 30 años", explica el Dr. Manel Juan.

Mediante la aféresis, una técnica que permite la separación de los com-

ponentes de la sangre, se obtienen los linfocitos T, un tipo de glóbulos blancos encargados de la respuesta inmunitaria. Estos se reprograman genéticamente para que, cuando sean transfundidos de nuevo al paciente, puedan reconocer específicamente las células tumorales y atacarlas. Pasadas tres semanas ya se puede observar la respuesta en el paciente.

Con el objetivo de poner a disposición de los pacientes este tratamiento, un equipo liderado por el Dr. Manel Juan, desarrolló un nuevo CAR-T CD19 a partir del anticuerpo monoclonal propio para modificar los linfocitos T. Los estudios preclínicos demostraron que el CAR-T ARI-0001 era capaz de controlar por completo la progresión de la enfermedad en modelos animales y que su eficacia era similar a la de otros CAR-T disponibles. "El método de preparación utilizado para la obtención de nuestro CAR-T es robusto y reproducible y permite rebajar el coste de producción de la terapia para hacerla asequible a las instituciones académicas y que esté disponible para todos los pacientes", apunta el Dr. Juan.

#### Un ensayo clínico para tratar a pacientes sin alternativas terapéuticas

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es uno de los cuatro tipos principales de leucemia y se caracteriza por una producción excesiva de linfocitos, o glóbulos blancos, inmaduros que se multiplican de forma rápida y desplazan a las células normales de la médula ósea. Aunque en la mayoría de los casos se consigue una remisión completa con quimioterapia o con el trasplante de médula ósea, entre un 10% y un 15% de los pacientes fallecen por resistencia al tratamiento, por su toxicidad o por una recaída. Cuando las opciones de tratamiento se agotan, hacen falta soluciones menos tóxicas y más dirigidas en las que la inmunoterapia puede jugar un papel fundamental.

El ensayo clínico se llevó a cabo en el Hospital Clínic y el Hospital Sant Joan de Déu de a partir de julio de 2017. Se incluyeron 58 pacientes adultos y pediátricos, de los cuales, 38 con LLA fueron tratados con el CAR-T desarrollado en el Clínic. Todos los pacientes habían recibido varias líneas de tratamiento y la gran mayoría habían sido trasplantados con médula ósea. Se trataba por tanto de pacientes sin alternativas terapéuticas disponibles.

Los resultados del ensayo demuestran que el CAR-T ARI-0001 produce una respuesta completa en más de una 70% de los pacientes, esto significa que no queda enfermedad residual.

El Dr. Álvaro Urbano-Ispizua explica que "nuestro CAR-T es seguro y muy eficaz, con unos resultados comparables a los descritos para otras terapias CAR-T".

"El hecho de producirlo en nuestro propio hospital hace que podamos prepararlo en muy poco tiempo, un aspecto fundamental teniendo en cuenta la fragilidad de muchos de estos pacientes. Además, podemos adecuar el tratamiento en función de las características del paciente. Además, al tener el producto en nuestras manos, podemos modular la cantidad de CARTs a administrar o repetir la dosis, si fuera necesario", señala el Dr. Urbano-Ispizua.

El Dr. Gonzalo Calvo, Jefe de Servicio de Farmacología Clínica del Área del Medicamento del Hospital Clínic, ha liderado un grupo de profesionales que se han encargado de elaborar la solicitud de aprobación y mantener el diálogo necesario con la AEMPS para que se produjera esta autorización garantizando la calidad, seguridad y eficacia del tratamiento. El Dr. Calvo comenta que "la evaluación realizada por la AEMPS del CAR-T ARI-0001 se ha llevado a cabo siguiendo los estándares reguladores europeos y aplicado la legislación española para terapias avanzadas de fabricación no industrial, y garantiza que el CAR-T del Clínic es un medicamento que cumple los criterios de calidad, seguridad y eficacia exigibles en nuestro entorno". Con esta autorización de uso se seguirá generando conocimiento sobre este CAR-T al tiempo que pacientes que no tienen otras alternativas se benefician de la posibilidad de acceder al mismo.

#### El Proyecto ARI, motor del CAR-T en el Clínic

El Proyecto ARI nació del sueño del Ari Benedé, una chica diagnosticada de LLA que nos dejó el 2 de septiembre de 2016. Ella y su madre, Àngela Jover, pusieron en marcha este Proyecto, basado en dos líneas de actuación: la investigación, centrada en la implantación en el Clínic de los CARs, y la asistencia, con el objetivo mejorar la atención domiciliaria de pacientes oncológicos y hematológicos. "Con el Proyecto ARI empezo todo. No sólo los recursos económicos necesarios, sino la motivación, la ilusión, el trabajo en equipo. Siempre estaremos en deuda con Ari", afirma el Dr. Urbano-Ispizua.

El Proyecto ARI recaudó cerca de 1,8 millones de euros provenientes de empresas, fundaciones y asociaciones y particulares.

## **Terapia hormonal de sustitución (THS) – Nueva información sobre el riesgo de cáncer de mama**

Un gran estudio publicado en 2019 (1) confirma el conocido incremento de riesgo de cáncer de mama en mujeres que utilizan THS. Los resultados de este estudio muestran que este riesgo puede continuar aumentado durante al menos 10 años después de suspender la THS si esta se ha utilizado durante más de 5 años.

La información actualizada que se incorporará a la información de estos productos se puede resumir fundamentalmente en:

► Para THS con estrógenos solos o estrógenos combinados con progestágenos, el aumento de riesgo de cáncer de mama se hace evidente después de aproximadamente tres años de uso. Tras la suspensión de la THS con estos productos el riesgo disminuye paulatinamente y el tiempo requerido para alcanzar el riesgo basal depende del tiempo que se haya utilizado la

THS, pudiendo persistir durante al menos 10 años en mujeres que se han tratado durante más de 5 años.

- Para la asociación de estrógenos conjugados/bazedoxifeno, se desconoce el efecto en el riesgo de cáncer de mama. No obstante, al contener estrógenos conjugados se ha estimado que podrían compartir el riesgo asociado a los productos de THS que contienen estrógenos solos.
- Para los medicamentos que contienen tibolona no se dispone de datos sobre la persistencia del riesgo de cáncer de mama después de la suspensión del tratamiento, pero no se puede descartar un patrón similar.
- Para productos de aplicación vaginal con estrógenos a dosis bajas, la evidencia disponible no muestra un incremento del riesgo de cáncer en mujeres que no han tenido cáncer de mama anteriormente. Se desconoce si se puede incrementar el riesgo en mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama.

Se recomienda que en caso de utilizarse THS para la sintomatología posmenopáusica, su uso sea durante el tiempo más corto posible y a las dosis efectivas menores posibles. Las mujeres deben someterse a revisiones regulares en línea con las recomendaciones establecidas en las fichas técnicas de estos medicamentos.

Se recomienda que en caso de utilizarse THS para la sintomatología posmenopáusica, su uso sea durante el tiempo más corto posible y a las dosis efectivas menores posibles. Las mujeres deben someterse a revisiones regulares en línea con las recomendaciones establecidas en las fichas técnicas de estos medicamentos.

Puede consultarse la información actualizada que se incorporará a las fichas técnicas y los prospectos de estos medicamentos: Modificaciones de la información de los medicamentos de terapia hormonal sustitutiva (THS) y modificaciones para tibolona.

### **REFERENCIAS**

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019 Sep 28;394(10204):1159-1168

**Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)**

## **Informe de actividad del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) del año 2019**

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 13 de julio de 2020,*

*Referencia: MUH (FV), 10/2020*

- Este informe incluye un resumen gráfico sobre los casos de sospechas de reacciones adversas notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia en el pasado año.
- En el año 2019 se han recibido un total de 37 778 notificaciones, de las que un 37% se consideraron graves.
- Los profesionales médicos fueron los que más notificaciones de sospechas de reacciones adversas comunicaron.
- La AEMPS agradece la colaboración de los profesionales sanitarios y la ciudadanía y recuerda la importancia de notificar cualquier sospecha de reacción adversa. Esta información es muy relevante para identificar potenciales nuevos riesgos de los medicamentos para su posterior análisis.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha dado a conocer el último informe de actividad, correspondiente al año 2019, del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos

de Uso Humano (SEFV-H). Dicho informe está disponible en el siguiente enlace: [https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/resumen\\_actividad\\_SEFVH-2019.pdf?x53593](https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/docs/resumen_actividad_SEFVH-2019.pdf?x53593)

El SEFV-H está integrado por los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y coordinado por la División de Farmacopatología y Farmacovigilancia de la AEMPS y su objetivo principal es gestionar la notificación de

sospechas de reacciones adversas a medicamentos entre los profesionales sanitarios y la ciudadanía y analizar estos datos para identificar nuevos riesgos potenciales asociados a los medicamentos.

El informe de actividad recoge un resumen sobre las características de las sospechas de reacciones adversas recibidas en el año 2019. En dicho año se ha registrado un total de 37.778 casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos y, en líneas generales, la tasa de notificación global en 2019 se estima en 80 casos por 100 000 habitantes.

De esos más de 37.000 casos de sospechas de reacciones adversas, 14.287 fueron notificados directamente al SEFV-H, la mayor parte por profesionales sanitarios, el 67% por profesionales médicos y el 21% por profesionales farmacéuticos. Las notificaciones procedentes de la ciudadanía suponen un 6% de los casos.

En cuanto a la naturaleza de las sospechas de reacciones adversas notificadas durante el 2019, un 37% se consideraron graves y los trastornos gastrointestinales, dermatológicos y del sistema nervioso fueron los más frecuentes.

El 14% de las notificaciones recibidas por los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia contenían sospechas de reacciones adversas no conocidas hasta la fecha.

## REFERENCIAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Directorio de centros autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. ([https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf)).
2. Fernandez-Fernandez, C., Lázaro-Bengoa, E., Fernández-Antón, E., Quiroga-Gonzalez, L., Montero-Corominas, D. Quantity is not enough: completeness of suspected adverse drug reaction reports in Spain—differences between regional pharmacovigilance centres and pharmaceutical industry. *Eur J Clin Pharmacol* 76(8), 1175-1181. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02894-0>.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La AEMPS celebra la #MedSafetyWeek con una campaña para sensibilizar sobre la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. (<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/la-aemps-celebra-la-medsafetyweek-con-una-campana-para-sensibilizar-sobre-la-importancia-de-notificar-las-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos/>)

## ¿Dónde consultar las sospechas de las reacciones adversas que se reciben?

La AEMPS publica las sospechas de reacciones adversas notificadas al SEFV-H para cada principio activo de los medicamentos autorizados.

## ¿Dónde consultar las reacciones adversas conocidas para un medicamento?

Esta información aparece descrita en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos y puede consultarse en el Centro de información de Medicamentos online de la AEMPS, conocido como CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

## ¿A quién hay que notificar y cómo hacerlo?

La AEMPS recuerda la importancia de notificar cualquier reacción adversa que se sospeche pueda ser debida a algún medicamento. Estas notificaciones se envían a los centros autonómicos del SEFV-H a través de:

- ▶ Los formularios de recogida de la información (tarjeta amarilla) por correo postal.
- ▶ El formulario electrónico disponible en <https://www.notificaram.es/>.
- ▶ Cualquier otro medio que pongan a disposición los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (1).

Aunque también se puede notificar a través del laboratorio farmacéutico titular de la autorización de comercialización del medicamento sospechoso de haber originado la reacción adversa, la AEMPS trabaja para fomentar la notificación directa al Sistema Español de Farmacovigilancia a través de las tres vías descritas anteriormente. Sus técnicos posibilitan la buena calidad de los datos registrados, de acuerdo con los resultados de un estudio realizado recientemente (2), y, por tanto, estos datos son de mayor utilidad para identificar nuevos riesgos potenciales de los medicamentos.

A tal efecto, la AEMPS ha dado difusión a notificaRAM con diversas acciones informativas, entre ellas la publicación en su web de un tríptico divulgativo y la coordinación a nivel estatal de la campaña internacional MedSafetyWeek (3), cuyo objetivo es sensibilizar a profesionales sanitarios y ciudadanía acerca de la importancia de notificar sospechas de reacciones adversas.

También se puede encontrar un enlace directo para notificar sospechas de reacciones adversas en las notas de seguridad de la AEMPS, en los materiales de prevención de riesgos autorizados por la AEMPS y en las cartas de seguridad para profesionales sanitarios.

## ERRORES DE MEDICACION

### Tramadol y diazepam

#### Medicamentos implicados

TRAMADOL 50 MG CÁPSULAS DURAS EFG, 20 cápsulas (C.N.: 653337) y DIAZEPAM 5MG COMPRIMIDOS EFG, 30 comprimidos (C.N.: 713940).

Principios activos: TRAMADOL HIDROCLORURO Y DIAZEPAM.

#### Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de un error de medicación con DIAZEPAM 5 MG COMPRIMIDOS y TRAMADOL 50 MG CÁPSULAS DURAS, prescritos ambos para administrar de forma concomitante en un paciente mayor de 75 años.

El caso notificado fue el siguiente:

**Se trata de un paciente de 82 años con antecedentes de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Diabetes Mellitus y portador de marcapasos que vive solo en su domicilio. Acude a su médico de atención primaria por una tendinitis y le prescriben un comprimido de tramadol 50 mg y uno de diazepam 5 mg en una toma al día, ambos por la noche.**

**Ocurrió lo siguiente:** Presentó un daño temporal que requirió intervención médica. El paciente se mareó y sufrió una caída en su domicilio sin consecuencias graves.

#### Recomendaciones

► Consultar la ficha técnica de diazepam en la que se indica que en pacientes de edad avanzada, se debe iniciar con la dosis más

baja posible (de 2 a 2,5 mg, una o dos veces al día) aumentándola gradualmente, según necesidad y tolerancia. Se debe monitorizar periódicamente a estos pacientes al inicio del tratamiento con el fin de reducir al mínimo la dosis y/o la frecuencia de administración para evitar sobredosis por acumulación.

► Advertir a los profesionales sanitarios que combinar dos fárma-

cos depresores del sistema nervioso central en ancianos puede aumentar el riesgo de caídas. Esta recomendación está recogida en el documento: "Medicamentos Potencialmente Inapropiados en ancianos (MPI)", disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/MPI/triptico%20MPI%20web%20con%20logo.pdf>

## Medicamentos durante la lactancia

#### Medicamentos implicados

CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml SOLUCIÓN INYECTABLE, 10 jeringas precargadas de 0,4 ml (C.N.: 671975). Principio activo ENOXAPARINA SÓDICA.

#### Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de un error de medicación con la utilización de CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml SOLUCIÓN INYECTABLE en una mujer lactante.

El caso notificado fue el siguiente:

**Se trata de una paciente que tuvo un accidente de trabajo y requirió inmovilización de miembro inferior; por este motivo, se le pautó enoxaparina en pauta profiláctica. Al tratarse de una mujer lactante, se le indicó que debía retirar la lactancia durante el tratamiento.**

**Ocurrió lo siguiente: La paciente se puso en contacto con su médico de atención primaria para solicitar el tratamiento para retirar la lactancia y éste le informó que no era necesaria la retirada de la lactancia, tras consultar la compatibilidad de enoxaparina en este grupo de población.**

#### Recomendaciones

- Revisar el apartado de Fertilidad, embarazo y lactancia de la ficha técnica del medicamento. En este caso se indica que se puede utilizar enoxaparina durante la lactancia. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58503/FT\\_58503.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58503/FT_58503.html).
- Recomendar la consulta de páginas web sobre la compatibilidad de los fármacos y la lactancia para profesionales sanitarios, por ejemplo: LactMed, disponible en <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm> y para pacientes, por ejemplo: elactancia, disponible en: <http://www.e-lactancia.org/>

*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**



**I+D TEÓFILO HERNANDO**  
 I+D del Medicamento / Drug Discovery