



Eficacia de la tromboprofilaxis en pacientes ingresados con COVID-19

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

- Fentanilo para el dolor irruptivo

ARTÍCULO

- Eficacia de la tromboprofilaxis en pacientes ingresados con COVID-19

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

- Mantenimiento de la pérdida de peso con ejercicio, liraglutida o ambas combinadas

VACUNAS COVID-19

- Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca) y riesgo de síndrome de Guillain-Barré
- Vacuna frente a la COVID-19 de Janssen: riesgo de trombocitopenia inmune y tromboembolismo venoso
- Recomendaciones de la EMA sobre terceras dosis y dosis de refuerzo de las vacunas frente a la COVID-19 Comirnaty y Spikevax
- Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca) y riesgo de trombocitopenia inmune
- Suspensión de la vacunación frente a la COVID-19 con Spikevax (vacuna de Moderna) en países nórdicos

FARMACOVIGILANCIA

- Teicoplanina: riesgo de nefrotoxicidad a dosis altas

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Venetoclax y rituximab

CASO CLÍNICO

- Crisis convulsivas como efecto secundario del uso de la clozapina

CONSEJO DE DIRECCIÓN:

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

JEFE DE SECCIÓN

Francisco Abad Santos.
FACULTATIVO ESPECIALISTA:
Dolores Ochoa Mazarro
Gina Mejía Abril
Paola Agueda Camargo Mamani
SUBDIRECTOR UNIDAD ENSAYOS
Manuel Román Martínez
COORDINADOR UNIDAD ENSAYOS
Sergio Luquero Bueno
INVESTIGADORES DOCTORES:
Cristóbal de los Ríos
Francisco Javier Egea Máiquez
Samuel Martín Vilchez
Pablo Zubiaur Precioso
Jesús Novalbos Reina
MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS
Paula Remirez Madorran
María José Queipo García
Paula Balboa Cadenas
COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS
Marta de los Ríos Rodríguez
Marina Aldama Martín
CONTROL DE CALIDAD
Jaime Pérez Calvo
ENFERMERA DE ENSAYOS
Tamara de la Torre Muñoz
Carmen Mendez-Benegassi Cid
Carmen Candau Ramos
INVESTIGADORES
PREDOCTORALES:
Gonzalo Villapalos García
MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:
Diana María Campodónico
Ana Casajus Rey
Antía Gómez Fernández
Raúl Parra Garcés
TÉCNICO DE LABORATORIO:
Alejandro de Miguel Cáceres
Marcos Navares Gómez
Soledad Rubio Domínguez
SECRETARIA DEL SERVICIO:
Irene Román Martínez
Roberto Rodríguez Domínguez
Rebeca Manzanares López
DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y
SECRETARÍA:
María Fagoaga Torija
SERVICIO DE FARMACIA:
JEFE DEL SERVICIO:
Alberto Morell Baladrón
FARMACÉUTICOS:
Tomás Gallego Aranda
Amparo Ibáñez Zurriaga
Concepción Martínez Nieto.
Esther Ramírez Herráiz
Estefanía Alañón Plaza
María Pérez Abanades
Iciar Cañamares Orbis
José María Serra López-Matencio
DISEÑO Y MAQUETACIÓN:
María Fagoaga
Infarmex/ITH.
TIRADA: 1.000 ejemplares
IMPRIME: Gráficas Maravillas, s.l.
ISSN: 1136-9450.
DEPÓSITO LEGAL: M-4580-1996
PdF se distribuye a médicos y personal
sanitario del Hospital Universitario de la
Princesa y sus centros de salud.
CORRESPONDENCIA:
Servicio de Farmacología Clínica//
Servicio de Farmacia,
Hospital Universitario de la Princesa.
C/ Diego de León, 62. 28006-Madrid
e-mail: francisco.abad@salud.madrid.org

EDITORIAL

Fentanilo para el dolor irruptivo

De tener sobre mi cabeza “la espada de Damocles” de un dolor irruptivo, sí que me gustaría tener a mano una formulación galénica transmucosa, de liberación rápida, léase un comprimido sublingual de fentanilo. Es plausible, sin embargo, que Sanidad me aleje de tal desiderátum ya que está considerando regular más estrictamente la prescripción de tan mágica medicación. Comentaré primero la ciencia farmacológica y luego haré un apunte sobre política farmacéutica.

Superpuesto sobre un dolor crónico, de origen canceroso o extracanceroso, se produce bruscamente una exacerbación de su intensidad que se ha dado en llamar dolor irruptivo (DI). Al pico doloroso se llega en 3-15 minutos y dura una media de 30 minutos; puede ser muy breve (¡solo 1 minuto!) o durar hasta 4 horas. Con frecuencia es intenso y, por tanto, interfiere con las actividades de la vida diaria, mermando así la calidad de vida del paciente.

Solo los opioides mayores pueden paliar este DI y, dada su brusca aparición y con frecuencia su breve duración, el perfil farmacocinético de los mismos condiciona la elección. Por ejemplo, las formulaciones de liberación rápida transmucosa de morfina u oxycodona poseen un inicio lento de acción (unos 35 minutos) y una duración prolongada (unas 5 horas). Con este perfil, parece claro que podría darse un desajuste entre la latencia de su inicio de acción (más de media hora) y la duración de muchos episodios de DI (menos de media hora). Es decir, cuando la morfina alcance su efecto analgésico máximo, el dolor ya está cayendo, con tendencia a desaparecer espontáneamente. Quizás sí que podría ser eficaz en el DI asociado a metástasis óseas, que irrumpe con el movimiento; en esta situación el paciente sabe cuando tiene que tomar, con la debida anticipación, la morfina transmucosa.

La mayoría de los casos de DI son de aparición espontánea, impredecible. De ahí la conveniencia de disponer de un opioide de inicio rápido de acción y duración breve de la misma, caso del fentanilo, altamente lipofílico, de rápida absorción y distribución, pronto inicio de su acción analgésica (5-10 minutos) y breve duración de acción (1-2 horas). Este perfil farmacocinético/farmacodinámico y su uso en dosis bajas dada su extremada potencia, quizás podría explicar su ubicación entre el grupo de opioides con menos capacidad adictógena (A. Cuomo et al., 2020, J Clin Med).

Las formulaciones transmucosas de rápida liberación de fentanilo son eficaces y mejoran la calidad de vida de los pacientes oncológicos, según demuestran un ensayo clínico de la Unidad de Dolor del Hospital La Princesa (C. Pérez-Hernández et al., 2019, Scientific Reports) y otro realizado en el barcelonés Hospital Clinic (A. Tuca-Rodríguez et al., 2021, Supportive Care in Cancer). Otro estudio farmacoeconómico también de la Unidad de Dolor de La Princesa demuestra que el tratamiento adecuado del DI en pacientes oncológicos mejora la calidad de vida de los pacientes al tiempo que reduce el coste de 3000 euros/mes del tratamiento (C. Pérez-Hernández et al., 2021, Pain Ther).

Estos y otros ensayos clínicos que demuestran la eficacia del fentanilo para controlar el DI, se han realizado en pacientes oncológicos. Sin embargo, dado que el DI oncológico y extraoncológico comparten mecanismos patogénicos similares (exacerbación del dolor crónico de base, ya sea de origen nociceptivo o somático, ya sea visceral y/o neuropático) hace años que las guías terapéuticas han sancionado positivamente la prescripción de fentanilo transmucoso para tratar con eficacia y un perfil favorable de reacciones adversas, el DI no canceroso (JM Trinidad et al., 2011, Rev Soc Esp Dolor). Sin embargo, sería hartamente interesante, y conveniente, que se hicieran ensayos clínicos con fentanilo de liberación rápida, en pacientes con DI no canceroso.

Quizás influido por la pandemia de opioides que en los últimos años se ha extendido por los Estados Unidos, por el aumento del uso de los mismos en España,

el Ministerio de Sanidad tiene intención de someter a visado de inspección todas las formulaciones de fentanilo de liberación inmediata, alegando un gran incremento de su prescripción fuera de ficha técnica en DI no oncológico. Esta propuesta contrasta con el análisis realizado por la Sociedad Española de Dolor en 2019, concluyendo que en España existe una baja prevalencia de dependencia opioide y que la epidemia de abuso de opioides que azota a los EEUU, motivada en su mayoría por el uso de fentanilo ilegal, no se está produciendo en Europa, al menos por el momento. También se argumenta que el peligro del fentanilo no está en el fármaco mismo, sino en cómo se use éste.

Cabe destacar la estrategia de la FDA de los EEUU para mitigar el problema de la prescripción y dispensación de opioides, con un programa en línea de formación específica de médicos y farmacéuticos, con un registro concreto de cada paciente. Es más, la extensión de estas actividades educativas a los pacientes, por enfermeras entrenadas, han mejorado la calidad de vida y reducen la intensidad del dolor con opioides de acción corta y rápida liberación (SJ Koh et al., 2018, Pain Medicine).

También la poesía puede ayudar a mitigar el dolor, como se desprende del poema publicado en el "Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM", volumen II, página 188, de José Luis Martín Descalzo: <<Nunca podrás, dolor, acorralarme. / Podrás alzar mis ojos hacia el llanto, / secar mi lengua, amordazar mi canto, / sajar mi corazón y desguazarme. / Podrás entre tus rejas encerrarme, / destruir los castillos que levanto, / ungir todas mis horas con tu espanto. / Pero nunca podrás acobardarme. / Puedo amar en el potro de tortura. / Puedo reír cosido por tus lanzas. / Puedo ver en la oscura noche oscura. / Llego, dolor, a donde tú no alcanzas. / Yo decido mi sangre y su espesura. / Yo soy el dueño de mis esperanzas.>>.

Pero si el poema tiene enjundia, más la tiene el comentario de Jesús Lucendo Ramirez, que estudiaba tercer curso de medicina cuando en 2017 viera la luz el volumen II del "Recetario". Reza así: <<La razón por la que he elegido esta obra es por el tema que se trata en la misma. Es un poema profundo que nos habla del dolor, algo que está presente en los hospitales a diario. Para los médicos, y aquellos que lo serán en un futuro, es necesario com-

prender que los pacientes sufren, que su enfermedad los debilita y atenúa. Su enfermedad les supone un lastre, una carga, y confían en el personal sanitario para solucionar su problema. Es por ello que el paciente debe ser tratado con dignidad y delicadeza. Se tratan enfermos, no enfermedades.>>

Sin embargo, en este soneto, Martín Descalzo también hace referencia a la importancia de la fortaleza interna y el ánimo para afrontar el dolor. Esto resulta fundamental para el paciente y sus acompañantes en la lucha contra la enfermedad. Sobre todo si hablamos de enfermedades graves o crónicas como el cáncer. Cuando la enfermedad y el dolor son tan grandes, todo es necesario para superarla>>.

Antonio GARCÍA GARCÍA

Médico y Catedrático emérito de la Universidad Autónoma de Madrid

Presidente de la Fundación Teófilo Hernando

ARTÍCULO

Eficacia de la tromboprolifaxis en pacientes ingresados con COVID-19

Marta ARMADA VILLAMAÑÁN, Anne KOEHLER KRUEGER, Alejandra GARCÍA CASTRO, Alice COPPIN, Ana CORNIDE CARRALLO, Francisco ABAD SANTOS (tutor)*

Alumnas de tercer curso (2020-21). Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

*Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Introducción

Desde que se describieron los primeros casos en diciembre de 2019 de pacientes con infección respiratoria causada por el nuevo tipo de coronavirus SARS-CoV-2, la enfermedad se ha extendido provocando una pandemia de dimensiones imprevisibles (1). El estado inflamatorio de etapas tardías de la enfermedad se ha asociado con frecuencia a trastornos en la coagulación (incremento significativo del dímero D (DD) y fibrinógeno (FIB) y alargamiento moderado del tiempo de protrombina (TP)) y fenómenos trombóticos, que en algunos casos han sido el desencadenante final de la muerte del paciente (2).

El aumento de DD se ha visto relacionado, no sólo con mayor gravedad clínica (deterioro de la insuficiencia respiratoria), sino también con un aumento de la vascularización pulmonar y el desarrollo de microtrombos en su interior (3).

Algunos autores proponen dosis profilácticas de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) para todos los pacientes que precisan ingreso hospitalario, en ausencia de contraindicaciones y con ajuste de dosis adecuadas (4). Tang et al. (5) observaron una reducción de la mortalidad con la HBPM en los pacientes con elevación de DD en más de 6 veces el límite superior de la normalidad. La Sociedad Española de Cardiología recomienda prescribir

HBPM a todos los pacientes que precisen ingreso hospitalario, con dosis ajustadas al peso para los pacientes con índice de masa corporal superior a 35 y tras valorar el riesgo hemorrágico y la cifra basal de plaquetas. Asimismo, propone evaluar el riesgo tromboembólico del paciente y la gravedad de la denominada coronavirus disease 19 (COVID-19), para establecer la pauta de HBPM (6).

Cuando se planteó el objetivo de este estudio, apenas existían evidencias sobre ello, pero debido a la urgencia sanitaria, la investigación avanza rápido y hay nuevos estudios que profundizan en este tema. Es el caso del realizado en China en el que participaron 449 pacientes graves con COVID-19 y se ob-

servó una reducción de la mortalidad en pacientes que recibieron heparina a dosis profilácticas durante un mínimo 7 días (7). Aún así, es importante seguir investigando hasta qué punto está asociado el uso de fármacos anticoagulantes a una menor incidencia de trombosis en estos pacientes. Consideramos por ello pertinente llevar a cabo el estudio que exponemos a continuación, cuyo fin es examinar si los pacientes hospitalizados por coronavirus que han recibido terapia anticoagulante muestran una reducción en la incidencia de eventos trombóticos en comparación con los pacientes no anticoagulados.

Hipótesis y objetivos

La hipótesis que se plantea en este estudio es que los pacientes ingresados por COVID-19 que reciben tromboprofilaxis con enoxaparina u otros anticoagulantes presentarían una menor incidencia de eventos trombóticos a corto plazo respecto a los no anticoagulados.

Así, el objetivo principal es estudiar la incidencia de eventos trombóticos en pacientes COVID-19 en función de si recibieron o no fármacos anticoagulantes. Además, fueron planteados una serie de objetivos secundarios:

- Describir el porcentaje de pacientes con COVID-19 que reciben tratamiento tromboprofiláctico y comparar dicho grupo con un grupo control (no tratados).
- Analizar la incidencia de eventos trombóticos según las variables recogidas.
- Analizar el riesgo de enfermedad tromboembólica de los pacientes en función de sus antecedentes personales y gravedad de la infección.
- Evaluar si tuvieron lugar eventos trombóticos posteriormente al alta hospitalaria en un periodo de hasta un mes (30 días) después.
- Comparar las pautas de profilaxis tromboembólica en la primera ola de COVID-19, de marzo a abril de 2020, y la segunda, de septiembre a octubre de 2020.
- Describir el tratamiento indicado para COVID-19, comparando entre una y otra ola de la pandemia para apreciar si ha evolucionado de manera notable.

Materiales y métodos

El estudio fue presentado al Comité de Ética de la Investigación con medi-

camentos (CEIm) del Hospital Universitario La Princesa para su evaluación en la reunión del 28 de enero de 2021. Tras la resolución de las aclaraciones solicitadas, el protocolo del estudio de investigación fue aprobado finalmente el día 11 de febrero de 2021. El trabajo es un estudio de cohorte, observacional retrospectivo en el que se revisan las historias clínicas de pacientes diagnosticados de neumonía por COVID-19 que ingresaron en el Hospital de La Princesa, de marzo a abril (primera ola de la pandemia) y de septiembre a octubre (segunda ola) del 2020, para evaluar si ha habido cambios en las pautas de prescripción de anticoagulantes.

Como criterios de inclusión, se admitieron pacientes adultos (críticos y no críticos) de ambos sexos ingresados en este hospital con diagnóstico confirmado de neumonía por COVID-19. Los pacientes no ingresados un mínimo de 24 horas quedaban excluidos.

Las variables que fueron recogidas de cada paciente son: edad, sexo, fecha de ingreso, duración del ingreso, factores de riesgo para enfermedad tromboembólica, valoración del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) obtenida a partir de la guía PRETEMED (8), número y tipo de evento tromboembólico durante el ingreso y hasta un mes después del alta, gravedad de la neumonía medida por la escala CURB-65 (9) (escala en base a la frecuencia respiratoria, presión sanguínea, urea plasmática y edad), días de hospitalización en planta y en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y desenlace final (alta o exitus); variables analíticas relacionadas con la enfermedad tromboembólica (recuento de plaquetas, TP, niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR), ferritina y DD) al ingresar, a los 7 días del ingreso, y antes del alta o exitus, y variables farmacológicas (tratamiento tromboprofiláctico, tratamiento concomitante para COVID-19 y tratamiento al alta). Los antecedentes personales que predisponen a enfermedad trombótica y que se han incluido en el estudio son: la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, la HTA, la insuficiencia cardiaca, la fibrilación auricular, y el cáncer. En caso de recibir tratamiento tromboprofiláctico, se recogieron datos del fármaco utilizado y su pauta de administración al ingreso y al alta.

La recogida de información se realizó a partir del sistema informático del hospital (HCIS®). Los pacientes no fueron entrevistados de forma directa, y en ningún momento se extrajeron datos

relacionados con la identificación del paciente fuera del registro. Para mantener la confidencialidad, las historias clínicas se han asociado a un número correlativo. Cabe mencionar que no se solicitó el consentimiento informado de los pacientes debido a que se trata de un estudio observacional retrospectivo a partir de los datos de la historia clínica, sin que esto suponga implicación directa de los pacientes.

Los datos obtenidos fueron plasmados en el cuaderno de recogida de datos (CDR) diseñado en Excel. Se llevó a cabo un análisis estadístico utilizando el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Statistics 27.0.1.0). Con este programa se analizaron las posibles asociaciones entre variables discretas con la prueba estadística Chi-cuadrado de Pearson y las variables continuas con la correlación *r* de Pearson. La prueba *t* para la igualdad de medias se utilizó para analizar la asociación entre variables discretas y continuas. Para analizar las diferencias entre las analíticas a lo largo de su ingreso se utilizó el modelo lineal general para medidas repetidas y comparación post hoc mediante diferencia mínima significativa (DSM) cuando *p* fue menor de 0,05.

Resultados y discusión

Se revisaron un total de 233 pacientes, de los cuales 199 cumplían los criterios de inclusión: 99 pacientes en la primera ola de la pandemia (ingresados desde el día 6 al 16 de marzo) y 100 pacientes de la segunda ola (ingresados del día 1 al 14 de septiembre). De aquellos excluidos, 15 eran de la primera ola y 19 de la segunda. Hubo 10 excluidos por una duración de ingreso inferior a 24 horas; 3 por no haber llegado a ingresar; 8 por falta de datos específicos acerca de la infección viral en sus historias clínicas; 10 por no haber desarrollado neumonía y 3 por traslado a otro hospital.

Descripción de la población

Dentro de los 199 individuos estudiados, la distribución por sexo es prácticamente idéntica: el 50,2% eran hombres y el 49,7% mujeres. En cuanto a la edad, todos los pacientes tenían más de 20 años, siendo la edad media 70,84 (rango 21-104). El 6% de los pacientes tienen entre 21 y 40 años, 21,6% tienen entre 41 y 60 años, 38,7% tienen entre 61 y 80 años y el 33,7% de los pacientes son mayores de 81 años.

En cuanto a la prevalencia de los factores de riesgo de trombosis, 99 pacientes (49,7%) sufrían HTA, 56 dia-

betes mellitus tipo 2 (28,1%), y 43 cáncer (21,6%) y 13 obesidad (6,5%). La media de la puntuación de la guía PRETEMED fue de 5,2 ± 1,5. El rango de esta puntuación va desde 1 a más de 4 puntos. En un riesgo ajustado de 1 a 3 está indicado la consideración del uso de medida físicas, mientras que en un riesgo ajustado de 4 se sugiere profilaxis con HBPM y en un riesgo mayor de 4 se recomienda profilaxis con HBPM.

El promedio de la duración del ingreso fue de 14,9±15,9 días. Ochenta de los pacientes (40,2%) estuvieron ingresados 7 días o menos, 98 de ellos (49,2%) lo estuvieron entre 8 y 30 días; y 21 pacientes (10,5%) superaron el mes de ingreso. En cuanto al ingreso en UCI, 18 de los pacientes (9%) fueron admitidos en esta unidad. El promedio de la duración del ingreso en UCI fue de 22,6 ± 23,4 días. La media de la escala CURB-65 fue de 1,4 ± 1,1 puntos.

Comparación de grupos de pacientes anticoagulados y no anticoagulados

El grupo con terapia trombotrófica contaba con 171 pacientes (85,9%), frente a un grupo control (no anticoagulados) de 28 pacientes (14,1%) (Tabla 1). Hubo un aumento significativo del porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante en la segunda ola (95%) respecto a la primera (76,8%, p<0,001).

Hay evidencia científica sobre los trastornos de la coagulación de la COVID-19, de modo que la incidencia agrupada asciende a un 17,0% de ETV y hasta un 12,1% de tromboembolismo pulmonar (TEP) si no están tratados aquellos pacientes que ingresan (10). No obstante, no se ha encontrado diferencias significativas en su administración en función del sexo, desenlace, duración del ingreso, la gravedad clínica, e incluso del riesgo individual de ETV según la guía PRETEMED (Tabla 1).

Eventos tromboticos

La incidencia de eventos tromboticos que se registraron fue de un 4,5%. La incidencia en el grupo que recibió profilaxis fue menor (3,5%) que en el grupo control (10,7% p=0,089). Aunque está cerca de la significación, esta no se alcanza, y por tanto no podríamos confirmar la hipótesis inicial con seguridad. Los pacientes con episodios tromboticos tuvieron una estancia significativamente más larga que aquellos que no

Tabla 1. Comparación de las características de los pacientes con y sin trombotrófica.

	Tratamiento anticoagulante profiláctico				p
	Si: 171 (85,9%)		No: 28 (14,1%)		
Ola (% dentro de cada ola)	Primera ola 76 (76,7%)	Segunda ola 95 (95%)	Primera ola 23 (23,3%)	Segunda ola 5 (5%)	<0,001
Sexo (% dentro de sexo)	Hombres 85 (85%)	Mujeres 86 (86,9%)	Hombres 15 (15%)	Mujeres 13 (13,1%)	0,705
Desenlace (% dentro de desenlace)	Alta 136 (87,2%)	Éxito 35 (81,4%)	Alta 20 (12,8%)	Éxito 8 (18,6%)	0,334
Edad (años)	70,6 ± 17,4		72,1 ± 17,8		0,671
Duración ingreso (días)	15,1 ± 15,6		13,8 ± 18,1		0,679
Puntuación guía PRETEMED	5,3 ± 1,6		4,9 ± 1,4		0,327
Escala CURB-65	1,4 ± 1,1		1,4 ± 1,1		0,904

sufrieron (p=0,0035). No obstante, no se observan diferencias significativas entre la incidencia de eventos tromboticos y el resto de variables. Cabe destacar que en la puntuación de la guía PRETEMED tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos a pesar de que dicha guía indica el riesgo de desarrollar ETV.

Durante su ingreso, 6 pacientes mayores de 60 años y con riesgo de trombotosis al presentar una puntuación mayor de 4 en la guía PRETEMED, sufrieron un TEP, y uno de ellos desarrolló también hemorragias y un aneurisma. Los valores de TP, LDH, PCR, ferritina, DD de la mayoría de ellos eran elevados tanto durante el ingreso como al alta. Además de un tratamiento indicado para COVID-19, a 3 de ellos se les administró enoxaparina. Sin embargo, 4 de los pacientes estuvieron más de 40 días ingresados con una media de 50,5 días en la UCI, y uno falleció. Tras el evento, a todos se les dio enoxaparina (de 40 o 60 mg), rivaroxabán o beviparína. Al alta se administraron rivaroxabán, enoxaparina o acenocumarol a 4 pacientes.

Además, 3 pacientes sufrieron un icus. En general los valores de TP, LDH, PCR, ferritina y DD fueron elevados durante el ingreso. Dado que todos presentaban una puntuación mayor de 4 en la guía PRETEMED, se les administró enoxaparina durante su ingreso, cuya dosis fue aumentada de 40 a 80 mg en cuanto se diagnosticaron los icus. Sin embargo, dos de ellos con 48 y 75 años fallecieron en torno al día 20 desde el ingreso y al otro fue dado el alta tras 61 días en el hospital pasando por la UCI.

Dos pacientes padecieron un evento

trombotico al alta sin estar bajo tratamiento antitrombotico en ese momento. A una mujer de 85 años, con antecedentes de riesgo para trombotosis pues sufría entre otros obesidad y HTA, se le administró enoxaparina además de tratamiento indicado para COVID-19. Durante el ingreso las variables PCR, LDH y DD estaban elevadas, y al alta lo estuvieron la ferritina y el DD. Aunque no sufrió ningún evento trombotico durante los 25 días de ingreso, a los 30 días del alta se le diagnosticó un tromboembolismo pulmonar bilateral y volvió a ingresar. Es importante señalar que al alta se le administró enoxaparina hasta 10 días antes del TEP.

Por último, un hombre de 79 años, sin antecedentes de riesgo salvo HTA, pero con variables tiempo de protrombina, LDH, PCR, ferritina y dímero D elevadas, estuvo solo 4 días ingresado sin presentar ningún evento trombotico. Sin embargo, a los 6 días del alta se le diagnosticó un tromboembolismo pulmonar bilateral. Es importante señalar que hasta el reingreso, no se le administró tratamiento anticoagulante en ningún momento. Tras sufrir el evento trombotico recibió enoxaparina 80 mg cada 12 horas.

Otras comparaciones

Si comparamos los pacientes de la primera ola con los de la segunda se puede ver que la mortalidad es superior en la primera ola (p=0,009) y la puntuación PRETEMED mayor en la segunda (p<0,001). No se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres en relación con el resto de las variables. Por su parte, los pacientes que fallecen tienen significativamente mayor edad (p<0,001) y mayor puntuación en la guía PRETEMED

($p=0,012$) y en la escala CURB-65 ($p<0,001$).

Estos resultados eran de esperar puesto que dichas variables son factores de mal pronóstico. Cabe destacar también que tuvieron una supervivencia significativamente mayor aquellos pacientes cuya duración del ingreso fue mayor ($p<0,001$). Se hallaron también correlaciones significativas entre la edad y la puntuación de la guía PRETEMED ($R^2=0,403$), edad y escala CURB-65 ($R^2=0,654$), duración ingreso y puntuación de la guía PRETEMED ($R^2=0,196$) y puntuación de la guía PRETEMED y escala CURB-65 ($R^2=0,386$). Dado que sólo 18 pacientes fueron admitidos en UCI (9%), no se puede afirmar con total seguridad que las diferencias halladas en estos pacientes en cuanto a tromboprolifaxis, incidencia de eventos, olas, sexo y desenlace sean significativas, ya que a menor tamaño muestral menor poder estadístico.

Estudio farmacológico anticoagulante y concomitante para la COVID-19

En cuanto al medicamento anticoagulante administrado una vez ingresados, recibieron enoxaparina un 91,67% de los pacientes en la primera ola y un 92,1% en la segunda.

La enoxaparina fue administrada en ambas olas de manera similar, en una pauta generalmente de 40 mg cada 24 h. La duración del tratamiento fue normalmente durante la duración del ingreso, aunque hay un 6% de pacientes que siguió con un tratamiento anticoagulante al alta en la primera ola, mientras que en la segunda ola fueron el 29% ($p<0,001$). Se han establecido guías de recomendación de tratamientos trombotrópicos al alta según la valoración del riesgo tanto clínico como analítico de trombosis (11).

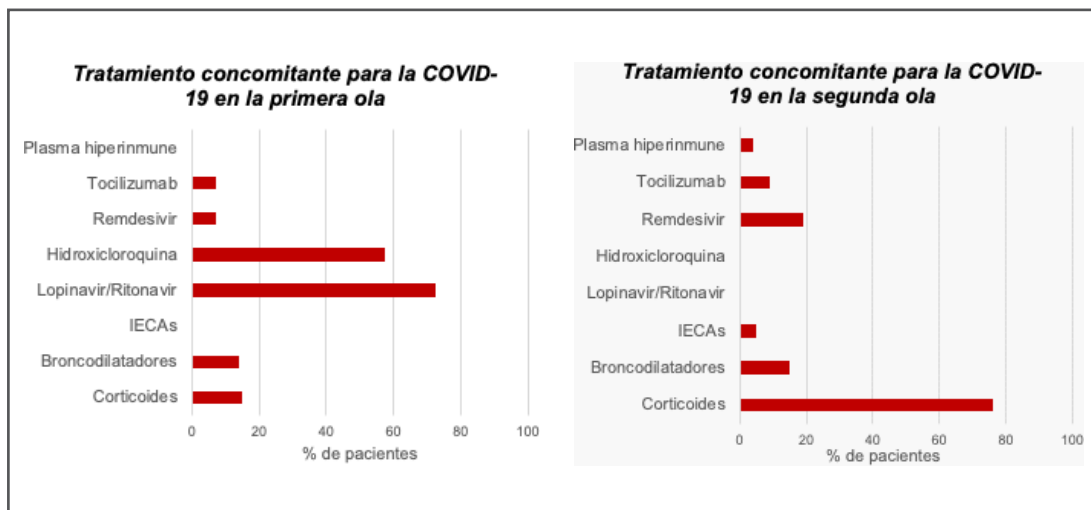


Figura 1. Comparación del tratamiento concomitante para la COVID-19 en las dos olas.

Sobre el tratamiento concomitante para la COVID-19 cabe destacar que en la primera ola un 15% de los pacientes recibió corticoides, cuya eficacia terapéutica frente a la COVID-19 ha sido descrita previamente (12), mientras que en la segunda ola dicho porcentaje ascendió al 76% ($p<0,001$). En la Figura 1 se muestra la comparación del tratamiento concomitante para COVID-19 administrados según las olas.

Un 72,7% de los pacientes de la primera ola fueron tratados con lopinavir/ritonavir, mientras que en la segunda ola ninguno. En la primera ola un 57,6% recibió hidroxicloroquina, fármaco anti-malárico cuyo uso en el tratamiento de COVID-19 ha sido ampliamente discutido, sin llegar a demostrar su eficacia en estos pacientes (13) y por ello se ha abolido esta indicación en la actualidad, un 7,1% remdesivir y un 7,1% tocilizumab. En cambio, en la segunda ola ninguno recibió hidroxicloroquina, un 19% remdesivir, un 9% tocilizumab y un 4% plasma hiperinmune.

Conclusiones

Tras la recogida de datos, análisis de resultados y comparación con estudios publicados recientemente, se ha podido comprobar que los pacientes ingresados por COVID-19 que reciben tromboprolifaxis con enoxaparina u

otros anticoagulantes presentan una incidencia menor de eventos tromboticos a corto plazo respecto a los no anticoagulados. Sin embargo, el nivel de significación ha sido inferior al esperado dado que el tamaño muestral en el grupo de pacientes no anticoagulados es demasiado pequeño.

Al analizar el resto de los datos recogidos, se ha llegado a otras conclusiones como que los pacientes con episodios tromboticos tuvieron una estancia significativamente más larga y que la mortalidad fue mayor en la primera ola, lo que podría justificarse por el desconocimiento de la enfermedad en ese momento. Además, en la segunda ola se prescribió significativamente más corticoides que en la primera y se dejó de usar la hidroxicloroquina y lopinavir/ritonavir para hacer frente a la infección. Por último, los pacientes que tuvieron eventos al alta no estaban anticoagulados lo que confirma la hipótesis inicial.

Sería de gran interés más investigación en este campo con estudios epidemiológicos, bien estudios descriptivos, o idealmente investigaciones aleatorizadas controladas de intervención, que demuestren su utilidad frente al desarrollo de eventos tromboticos en pacientes ingresados por COVID-19.

REFERENCIAS

- Prieto Mateos D. Implicaciones cardiovasculares del SARS-COV-2. 2020 Oct. Disponible en: http://www.grupoalter.es/pdfs/Implicaciones_cardiovasculares_del_SARS-COV-2_entrega.pdf.
- Zhang L, Feng X, Zhang D et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: prevalence, risk factors, and outcome. *Circulation*. (2020) 142:114-128.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Mar 1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
- Thachil J, Tang N, Gando S et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023-6.
- Tang N, Bai H, Chen X et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-9.
- Vivasa D, Roldán V, Asunción M et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. *Revista Española de Cardiología* 2020 Sept;73(9):749-57.
- Wang T, Chen R, Liu C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020 May; 7 (5), e362-e363.
- Medrano Ortega FJ, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S et al. Guía PRETEMED-2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Córdoba: SADEMI, 2007.

9. Escala CURB-65 para valorar la gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad. SEMERGEN Cantabria. Disponible en: <http://www.semergencantabria.org/calc/cpccalc2.htm>

10. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021 Mar;159(3):1182-96.

11. Píera A, Frías M, García O et al. COVID-19 y tromboprofilaxis: recomendaciones para nuestra práctica clínica en Atención Primaria. *SEMERGEN*. 2020;46(7):479-86.

12. Yang Z, Liu J, Zhou Y et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Jul; 81(1): e13-e20.

13. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Mafham M, Linsell L et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2020 Nov;383(21):2030-40.

14. prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020 May; 7 (5), e362-e363.

15. Medrano Ortega FJ, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S et al. Guía PRETEMED-2007

sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Córdoba: SADEMI, 2007.

16. Escala CURB-65 para valorar la gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad. SEMERGEN Cantabria. Disponible en: <http://www.semergencantabria.org/calc/cpccalc2.htm>

17. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021 Mar;159(3):1182-96.

18. Píera A, Frías M, García O et al. COVID-19 y tromboprofilaxis: recomendaciones para nuestra práctica clínica en Atención Primaria. *SEMERGEN*. 2020;46(7):479-86.

19. Yang Z, Liu J, Zhou Y et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Jul; 81(1): e13-e20.

20. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Mafham M, Linsell L et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2020 Nov;383(21):2030-40.

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

Mantenimiento de la pérdida de peso con ejercicio, liraglutida o ambas combinadas

RAUL PARRA GARCÉS

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa

Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, Svane MS, Bandholm T, Bojsen-Møller KN, Blond MB, Jensen JB, Stallknecht BM, Holst JJ, Madsbad S, Torekov SS. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):1719-1730. doi: 10.1056/NEJMoa2028198. PMID: 33951361.

La prevalencia de la obesidad está en aumento, con los efectos negativos que esto tiene sobre la salud. Una disminución del peso corporal entre 3 y 5% se ha asociado con una reducción de los factores de riesgo asociados a la obesidad, aunque una pérdida de peso mayor, entre 5 y 15% del peso inicial, es recomendado para pacientes con comorbilidades, obesidad mórbida o ambos. Sin embargo, la recuperación del peso ocurre frecuentemente a menos que se siga un programa estructurado de mantenimiento de peso.

La liraglutida es un análogo humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), usado en el tratamiento de la obesidad porque induce pérdida de peso y mantiene la pérdida de peso al menos durante un año, principalmente a través de la inhibición del apetito.

La liraglutida se une al receptor de GLP-1 (GLP-1R) y lo activa. El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y de la ingesta de alimentos, pero el mecanismo de acción exacto no está completamente conocido. En estudios llevados a cabo con animales, la administración periférica de liraglutida supuso la absorción en regiones específicas del cerebro implicadas en la regulación del apetito, donde la liraglutida,

a través de la activación específica de GLP-1R, aumentó la saciedad y redujo las señales de hambre principales que permitieron perder peso.

Contribuye, además, a reducir el peso corporal en humanos principalmente a través de la pérdida de materia grasa con reducciones relativas de grasa visceral que son mayores que la pérdida de grasa subcutánea. Regula el apetito porque aumenta la sensación de plenitud y saciedad, a la vez que reduce la sensación de hambre y el posible consumo de alimentos, lo que conduciría a una reducción en la ingesta de alimentos. En comparación con el placebo, la liraglutida no incrementa el gasto de energía.

La liraglutida estimula la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón de forma glucosa-dependiente, lo que reduce la glucosa en ayunas y postprandial. El efecto hipoglucemiante es mayor en pacientes con prediabetes y diabetes que en los pacientes con normoglucemia. Los ensayos clínicos sugieren que la liraglutida mejora y mantiene la función de las células beta según la relación proinsulina/insulina (1).

La elección de la estrategia más adecuada para el mantenimiento de una pérdida de peso saludable sigue siendo una pregunta abierta. El objetivo de este estudio fue investigar la eficacia de 1 año de tratamiento con un programa de ejercicio de moderado a vigoroso, liraglutida a una dosis de 3 mg al día, o la combinación de ejercicio y liraglutida, comparados con placebo, para el mantenimiento de la pérdida de peso inducida por una dieta hipocalórica (2).

Métodos

Diseño del estudio

El estudio aleatorizado, controlado con placebo, se realizó en el Hospital Hvidovre y la Universidad de Copenhague, Dinamarca. Los participantes siguieron una dieta baja en calorías de 800 kcal al día (*Cambridge Weight Plan*) por 8 semanas. Todos los participantes que perdieron al menos 5% de su peso inicial fueron asignados aleatoriamente, en un ratio 1:1:1:1, a una de las siguientes estrategias de tratamiento durante 1 año: ejercicio más placebo (grupo ejercicio), liraglutida más actividad física habitual (grupo liraglutida), ejercicio más liraglutida (grupo combinado), o placebo más

actividad física habitual (grupo placebo). La aleatorización fue estratificada de acuerdo con el sexo y la edad (<40 años vs. >40 años de edad).

Los participantes, asesores e investigadores eran ciegos para la asignación de liraglutida o placebo. Para facilitar el mantenimiento de la pérdida de peso posterior a la aleatorización, todos los participantes debían asistir a 12 consultas individuales que incluían la medición del peso corporal y un soporte nutricional de acuerdo con las recomendaciones dietéticas para la pérdida de peso de las autoridades danesas.

Participantes: Los participantes fueron adultos entre 18 y 65 años, con obesidad (índice de masa corporal [IMC] 32 a 43). La diabetes (tipo 1 o 2) fue un criterio mayor de exclusión.

Intervenciones: La liraglutida o placebo de aspecto similar fueron inyectados por vía subcutánea, iniciando a una dosis de 0.6 mg al día, e incrementos de 0.6 mg por día, con supervisión semanal; la dosis objetivo fue 3 mg al día.

Objetivos: El objetivo primario fue un cambio en el peso corporal (en kilogramos) desde la aleatorización hasta la semana 52 de seguimiento. El objetivo secundario fue el cambio en el porcentaje de grasa corporal, desde la aleatorización hasta la semana 52.

Análisis estadístico: El análisis se realizó según intención de tratar.

Resultados

Población

El ensayo se realizó desde agosto 2016 a noviembre 2019. Un total de 215 participantes iniciaron una dieta hipocalórica, de los cuales 195 perdieron al menos 5% de su peso corporal basal. Durante 8 semanas de dieta hipocalórica, los participantes perdieron una media de 13.1 kg (intervalo de confianza [IC] 95%, 12.4-13.7), lo que era equivalente a un 12% de peso corporal. Estos 195 participantes se sometieron a aleatorización. Un total de 166 participantes (85%) acudieron a la visita de revisión en la semana 52, incluyendo: 40 de 48 (83%) en el grupo ejercicio, 41 de 49 (84%) en el grupo liraglutida, 45 de 49 (92%) en el grupo combinado, y 40 de 49 (82%) en el grupo placebo.

Adherencia a las intervenciones

La duración media del ejercicio semanal fue 118 ± 74 minutos a una intensidad de $78 \pm 4\%$ de la frecuencia cardíaca máxima en el grupo ejercicio y de 111 ± 73 minutos a una intensidad de

$79 \pm 5\%$ de frecuencia cardíaca máxima en el grupo combinado, que correspondía con una adherencia de $119 \pm 70\%$ y $113 \pm 71\%$, respectivamente, del volumen de ejercicio recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La dosis media de liraglutida fue 2.8 ± 0.4 mg al día en el grupo liraglutida, y 2.8 ± 0.7 mg en el grupo combinado.

Peso y porcentaje de grasa corporal

Después de una dieta hipocalórica, los participantes consiguieron una disminución adicional del peso corporal de una media de -3.4 kg en el grupo combinado, pero un incremento medio de +6.1 kg en el grupo placebo, resultando en una diferencia de tratamiento de -9.5 kg (IC 95% -13.1 a -5.9; $P < 0.001$). La pérdida de peso inicial se mantuvo en el grupo de ejercicio, con un efecto del tratamiento comparado con placebo de -4.1 kg (IC 95% -7.8 a -0.4; $P = 0.03$). El tratamiento con liraglutida también resultó en el mantenimiento de la pérdida de peso inicial, con un efecto del tratamiento comparado con placebo de -6.8 kg (IC 95% -10.4 a -3.1; $P < 0.001$). En el grupo combinado, el efecto del tratamiento comparado con placebo de -5.4 kg (IC 95% -9.0 a -1.7; $P = 0.004$), y el efecto del tratamiento comparado con liraglutida fue de -2.7 kg (IC 95% -6.3 a -0.8; $P = 0.13$).

La media de pérdida de peso desde antes de la dieta hipocalórica hasta el final del ensayo fue de 15.7% de peso corporal basal en el grupo combinado, 10.9% en el grupo ejercicio, 13.4% en el grupo liraglutida, y 6.7% en el grupo placebo.

El porcentaje de grasa corporal adicional reducido en el grupo combinado fue de -1.7% (IC 95%, -3.2 a 0.2) comparado con el grupo ejercicio ($P = 0.02$), y -1.9% (IC 95%, -3.3 a -0.5) comparado con el grupo liraglutida ($P = 0.009$).

El ejercicio y la estrategia combinada fueron asociados con el mantenimiento de la mejoría inicial en la percepción del estado general de salud en los participantes, que no se observó con placebo o liraglutida.

Seguridad

En al menos 10% de los participantes se registraron efectos adversos. Eventos gastrointestinales, pérdida de apetito y mareos fueron los más frecuentes reportados entre los que recibieron liraglutida (grupo liraglutida y grupo combinado). Colelitiasis y palpitaciones fueron los dos eventos adversos más importantes reportados también en el grupo liraglutida. Después de 1

año, el tratamiento con liraglutida solo fue asociado con incremento de la frecuencia cardíaca basal. La incidencia de otros efectos adversos fue similar entre todos los grupos del ensayo.

Discusión

Todos los grupos de tratamiento activo disminuyeron el peso y el porcentaje de grasa corporal después de 1 año, comparado con el aumento en estos parámetros observado en el grupo placebo. La estrategia combinada redujo el peso y grasa corporales aproximadamente el doble de lo que se logró con las estrategias únicas, además de estar asociado a beneficios adicionales como mejoría de la hemoglobina glicosilada, sensibilidad a la insulina, capacidad cardiorrespiratoria, funcionamiento físico, y bienestar emocional.

Una reducción del peso total fue similar al 15% observado después de 68 semanas de tratamiento con semaglutida (otro análogo de GLP-1), administrado por vía subcutánea a una dosis de 2.4 mg semanal como adición a cambios en el estilo de vida (Actualmente no está aprobado por ninguna agencia gubernamental a estas dosis para esta indicación). (3) En este ensayo, los participantes del grupo placebo recuperaron, en promedio, 6.1 kg, que fue el equivalente a 45% del peso que habían perdido inicialmente. Esto demuestra la importancia de implementar un tratamiento estructurado después de la pérdida de peso. El ejercicio fue asociado con mejoría de la capacidad cardiorrespiratoria, aumento de la masa muscular, y prevención de la ganancia de 4 kg de grasa corporal.

El tratamiento con liraglutida resultó en el mantenimiento de la pérdida de peso inicial, con un efecto del tratamiento comparado con placebo de -6.8 kg, que es similar a los resultados de estudios previos (4-6), y fue además asociado con pérdida de masa grasa. La combinación de ejercicio con liraglutida fue asociada con pérdida de masa grasa y reducción en la circunferencia de la cintura que fue aproximadamente el doble de lo observado con cada tratamiento individual.

Ambos, el grupo liraglutida y el grupo combinado lograron reducciones adicionales del nivel de hemoglobina glicosilada, lo que podría ser considerado como disminución del riesgo de nueva aparición de diabetes. Por el contrario, el grupo ejercicio y el grupo combinado presentaron un incremento de la capacidad cardiorrespiratoria de los participantes a una magnitud que fue asociada a una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular y todas

las causas de mortalidad. Además, estas estrategias mantuvieron también la salud general.

El porcentaje de participantes que completó el ensayo fue elevado en todos los grupos (82 a 92%), siendo el

más alto en el grupo combinado. Solo el grupo combinado fue asociado con mejoría de la sensibilidad a la insulina y la capacidad física comparado con placebo.

Las limitaciones de este ensayo in-

cluyen el hecho de que los resultados pueden no ser generalizables a personas mayores (>65 años), obesidad mórbida mayor con IMC>43, comorbilidades (diabetes), y personas con poca adherencia programas de ejercicio de intensidad moderada a intensa.

REFERENCIAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Saxenda. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992003/FT_115992003.html

2. Tomado y adaptado de: Lundgren J, Janus C, Jensen SBK, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *NEJM* 2021; 384:18

3. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989.

4. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374: 1606-16.

5. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.

6. Iepsen EW, Zhang J, Thomsen HS, et al. Patients with obesity caused by melanocortin-4 receptor mutations can be treated with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Cell Metab* 2018;28(1):23-32.e3.

24. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443-51.

VACUNAS COVID-19

Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca) y riesgo de síndrome de Guillain-Barré

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 10 de septiembre de 2021

Referencia: MUH (FV), 14/2021

- **Se ha identificado el síndrome de Guillain-Barré (SGB) como una posible reacción adversa muy rara asociada a la vacunación con Vaxzevria**
- **Se recomienda a los profesionales sanitarios prestar atención a la posible aparición de signos o síntomas de SGB para establecer un diagnóstico y tratamiento lo más precozmente posible, y explicar a los vacunados que deben solicitar atención médica inmediata en caso de que tales síntomas aparezcan**
- **Las personas que después de recibir esta vacuna presenten debilidad en las extremidades o en la cara; dificultades de coordinación en el movimiento, al caminar o mantenerse en pie; dolor y hormigueo en extremidades; dificultad para hablar, masticar o tragar; visión doble o dificultad para mover los ojos, entre otros síntomas, deben buscar asistencia médica inmediata**

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha evaluado los datos más recientes sobre el riesgo de aparición de SGB después de la administración de la vacuna Vaxzevria, incluyendo los casos notificados a nivel mundial en las campañas de vacunación, la información procedente de los ensayos clínicos y de la literatura científica.

El SGB es un trastorno del sistema inmune muy poco frecuente que causa inflamación de los nervios periféricos y puede resultar en dolor y/o adormecimiento, inicialmente de las extremidades, debilidad muscular y dificultad para la deambulaci3n. En casos muy severos puede progresar a parálisis. La mayoría de los pacientes se recuperan de los síntomas.

El PRAC ha concluido que puede existir una relaci3n causal entre la administraci3n de esta vacuna y la apa-

rici3n de SGB, por lo que se incluirá en la ficha técnica y en el prospecto de esta vacuna como una posible reacci3n adversa de frecuencia de aparici3n muy rara. En el pasado mes de julio se introdujo en la ficha técnica una advertencia sobre este asunto.

Hasta el 31 de julio se han notificado a nivel mundial 833 casos de SGB tras la administraci3n de esta vacuna, en el contexto de más de 592 millones de dosis administradas hasta el 25 de julio. En Espa3a se han registrado 32 casos de SGB confirmado hasta el 8 de agosto, con cerca de 9,6 millones de dosis administradas a esta misma fecha.

Aunque la frecuencia de los casos notificados después de la administraci3n de esta vacuna es muy baja, se recomienda a los profesionales sanitarios estar alerta ante la posible aparici3n de síntomas o signos relacionados con el SGB, dada la gravedad de esta

entidad, para obtener un diagnóstico y tratamiento lo más rápido posible.

El balance beneficio-riesgo de la vacuna Vaxzevria se mantiene favorable considerando su eficacia y la baja frecuencia de aparici3n de estos cuadros.

Este riesgo no se ha identificado para las vacunas de ARNm, Comirnaty (BioNTech/Pfizer) y Spikevax (Moderna).

Informaci3n para profesionales sanitarios

- Se han notificado con una frecuencia muy baja casos de SGB en personas vacunadas con la vacuna Vaxzevria.
- Se recomienda a los profesionales sanitarios vigilar la posible aparici3n de signos o síntomas de SGB (ver más abajo) para obtener un diagnóstico y tratamiento temprano en caso de sospecha e informar a las personas vacunadas que bus-

quen asistencia médica inmediata en el caso de que estos aparecieran.

Información para ciudadanos

- En personas vacunadas con la vacuna Vaxzevria, se han notificado con una frecuencia muy baja casos de un síndrome, muy poco frecuente pero que puede ser grave, llamado Síndrome de Guillain-Barré.
- Este trastorno afecta a los nervios periféricos produciendo adormecimiento, dolor o debilidad muscular

en las extremidades pero también puede afectar a otros órganos o partes del cuerpo.

- Los síntomas que pueden sugerir la aparición de este síndrome incluyen visión doble o dificultad para mover los ojos; dificultad para hablar, masticar o tragar; dificultades de coordinación en el movimiento, caminar o mantenerse en pie; debilidad en las extremidades o en la cara; dolor y hormigueo en extremidades; dificultades para el control intestinal o de la vejiga urinaria.

- Si tras la vacunación con esta vacuna nota que aparecen estos síntomas, solicite atención médica inmediata para una valoración médica detallada.

Se recuerda la importancia de notificar los acontecimientos adversos graves o desconocidos en relación con la administración de vacunas frente a la COVID-19 al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en: www.notificaRAM.es

Vacuna frente a la COVID-19 de Janssen: riesgo de trombocitopenia inmune y tromboembolismo venoso

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 4 de octubre de 2021

Referencia: MUH (FV), 15/2021

- **La trombocitopenia inmune (TPI) y el tromboembolismo venoso (TEV) se han identificado como posibles reacciones adversas asociadas a la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen; ambas pueden aparecer independientemente una de otra con una frecuencia muy baja. Estas entidades clínicas son diferentes al síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) que puede aparecer muy raramente tras la administración de esta vacuna**
- **Se recomienda a los profesionales sanitarios prestar atención a la posible aparición de signos o síntomas de TPI y TEV, y explicar a las personas vacunadas que deben solicitar atención médica inmediata en caso de que tales síntomas aparezcan**
- **Las personas que presenten TPI o TEV deben ser evaluadas detalladamente para descartar un posible diagnóstico de STT**

Tras la evaluación de los datos de seguridad que se van generando de la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha concluido que tanto la trombocitopenia inmune (TPI) como el tromboembolismo venoso (TEV) son posibles reacciones adversas que pueden aparecer con frecuencia muy baja tras la administración de esta vacuna.

Se incorporará a la ficha técnica y el prospecto de la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen información sobre estos riesgos, que son entidades diferentes al síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT, ver nota de seguridad de la AEMPS MUH (FV), 07/2021).

Trombocitopenia inmune

Como ya se informó previamente (ver 8º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19), el PRAC ha concluido que la TPI puede asociarse muy raramente, a la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen.

Se han notificado casos de TPI, que puede cursar con un recuento muy

bajo de plaquetas; algunos de los casos tuvieron un desenlace mortal. La mayoría de estos casos ocurrieron dentro de las cuatro semanas siguientes a la vacunación y en algunos de ellos el paciente tenía antecedentes de TPI.

Aunque en los ensayos clínicos llevados a cabo no se observó una frecuencia mayor de TPI en las personas vacunadas respecto a las que recibieron placebo, los datos procedentes de la notificación de acontecimientos adversos tras la vacunación muestran suficiente evidencia para que se considere posible la relación entre esta entidad y la vacunación, y por lo tanto una posible reacción adversa identificada para esta vacuna.

El análisis de los casos notificados indica que las personas con antecedentes de TPI pueden presentar un mayor riesgo de reducción de plaquetas y de TPI sintomática tras la administración de la vacuna frente a COVID-19 de Janssen.

En España, hasta el 26 de septiembre, el Sistema Español de Farmacovigilancia ha registrado dos notifica-

ciones que incluyen TPI; ninguno de estos casos tuvo desenlace mortal. Hasta esta misma fecha, se habían vacunado en España cerca de dos millones de personas con esta vacuna.

Tromboembolismo venoso

Como ya se informó previamente, este asunto se encontraba en evaluación por las agencias de medicamentos de la UE (ver 8º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19).

La evaluación ha finalizado y se ha concluido que el TEV es una posible reacción adversa que aparece raramente tras la administración de esta vacuna y que podría tener mayor relevancia clínica en aquellas personas con factores de riesgo de TEV.

El PRAC ha revisado recientemente los datos procedentes de dos ensayos clínicos aún en marcha como parte de la evaluación de este riesgo, concretamente los estudios denominados COV3001 y COV3009.

En el ensayo COV3001 se observó un mayor riesgo de TEV en personas que habían recibido la vacuna: 26 (0,1%) personas de las 21.894 que han

recibido la vacuna, en comparación con 9 (0,04%) en las 21.882 personas que han recibido placebo (mediana de seguimiento de 123 días). La mayoría de los casos fueron trombosis venosas profundas o embolismos pulmonares, y se observaron en personas que tenían al menos un factor de riesgo para TEV. En el ensayo COV3009 no se observó una mayor frecuencia de TEV en las personas vacunadas respecto a las que recibieron placebo (15.708 y 15.592 personas en cada grupo respectivamente, con una mediana de seguimiento de 70 días).

Los datos de notificación de acontecimientos adversos registrados durante las campañas de vacunación indican que es posible la aparición de este efecto adverso, ya que se han notificado casos en personas sin factores de riesgo para TEV y en algunos grupos de edad los casos notificados son mayores a los esperados en la población general no vacunada del mismo grupo etario.

En España, hasta el 26 de septiembre, el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido 29 notificaciones que incluyen TEV. Hasta esta misma fecha, se habían vacunado en España cerca de dos millones de personas con esta vacuna.

Información para profesionales sanitarios

Trombocitopenia inmune:

- Se han notificado con una frecuencia muy baja, casos de TPI en personas que habían recibido la vacuna frente a COVID-19 de

Janssen. Algunos de estos casos tuvieron desenlace mortal y también se presentaron en personas con antecedentes de TPI.

- En pacientes con antecedentes de TPI, se debe considerar antes de la administración de esta vacuna el posible riesgo de trombocitopenia inmune y se recomienda vigilar el recuento plaquetario después de su administración.
- Se recomienda informar a las personas vacunadas sobre los signos y síntomas de TPI como pueden ser la aparición de hemorragia, petequias o hematomas. Las personas vacunadas que presenten trombocitopenia en las tres semanas siguientes a la vacunación, deben ser evaluadas para la presencia de signos de trombosis con objeto de descartar el síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT, ver nota de seguridad de la AEMPS MUH (FV), 07/2021).

Tromboembolismo venoso:

- También se ha identificado TEV como posible reacción adversa de la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen, con una frecuencia de aparición rara.
- Se recomienda estar vigilantes ante la posible aparición de signos o síntomas de TEV en las personas que hayan recibido esta vacuna e informar a las personas vacunadas de que busquen asistencia médica inmediata en caso de que estos se presenten.
- En las personas vacunadas que presenten trombosis en las tres

semanas siguientes a la vacunación, se debe evaluar la presencia de trombocitopenia con objeto de descartar el síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT, ver nota de seguridad de la AEMPS MUH (FV), 07/2021).

Información para la ciudadanía

- En personas vacunadas con la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen, se han notificado con una frecuencia muy baja, casos de reducción del número de plaquetas en sangre (trombocitopenia inmune es una condición médica en la que el sistema inmune ataca por error a las células de la sangre llamadas plaquetas, que son necesarias para la coagulación normal de la sangre, y las destruye), así como de formación de coágulos en venas que pueden afectar a diversas partes del cuerpo como piernas o pulmones.
- Los síntomas que pueden sugerir la aparición de trombocitopenia son, por ejemplo, la aparición de hemorragias, cardenales o puntos rojizos en la piel.
- Los síntomas de trombosis venosa dependen de su localización, pero pueden incluir dificultad en la respiración, dolor en el tórax, dolor o inflamación en una pierna o en un brazo, o dolor en el abdomen.
- Si tras la vacunación con esta vacuna nota que aparecen estos síntomas solicite atención médica inmediata para una valoración médica detallada.

Recomendaciones de la EMA sobre terceras dosis y dosis de refuerzo de las vacunas frente a la COVID-19 Comirnaty y Spikevax

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 4 de octubre de 2021
Referencia: MUH, 12/2021*

- La agencia europea indica que podrían administrarse terceras dosis de las vacunas Comirnaty (BioNTech/Pfizer) y Spikevax (Moderna) a personas trasplantadas e inmunocomprometidas
- También se podría considerar una dosis de refuerzo de Comirnaty a personas de más de 18 años que hayan recibido una segunda dosis hace, al menos, seis meses
- Se consideran terceras dosis las que se administran a personas trasplantadas o inmunocomprometidas y dosis de refuerzo las que se administran a personas con un sistema inmune normal
- La decisión final sobre la administración es competencia de las autoridades de Salud Pública de los Estados miembro puesto que deben tener en cuenta factores adicionales específicos
- La EMA y la AEMPS continuarán trabajando con el ECDC evaluando todos los datos que estén disponibles y, de ser necesario, emitirán las recomendaciones que sean pertinentes

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), del que forma parte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha emitido hoy una recomendación formal por la que se podría administrar terceras dosis de las vacunas frente a la COVID-19 Comirnaty (BioNTech/Pfizer) y Spikevax (Moderna) a personas inmunocomprometidas que hayan recibido una segunda dosis hace un mínimo de 28 días. Esta información aparecerá recogida en la ficha técnica y el prospecto de estas vacunas, accesible a través de CIMA.

Esta recomendación está basada en diferentes estudios que muestran que la tercera dosis aumenta la capacidad de producción de anticuerpos frente al virus SARS-CoV-2 en pacientes trasplantados o inmunocomprometidos. Aunque no hay evidencia científica de que la capacidad de producir estos anticuerpos proteja más eficazmente frente a la COVID-19, se espera que la tercera dosis aumente su protección, al menos, en algunos casos. La EMA y las diferentes agencias regulatorias

nacionales, incluyendo la AEMPS, continuarán llevando a cabo una monitorización estrecha sobre todos los datos disponibles acerca de su efectividad.

Es relevante distinguir entre terceras dosis, para personas trasplantadas o inmunocomprometidas, y dosis de refuerzo, que se refiere a personas con un sistema inmune normal. Es decir, población general. Para estos últimos, el CHMP ha evaluado datos sobre Comirnaty que muestran un aumento de niveles de anticuerpos al administrar una dosis adicional aproximadamente seis meses después de la segunda dosis en personas de entre 18 y 55 años. Basado en estos datos, el CHMP ha concluido que se podría considerar una dosis adicional de Comirnaty a personas de más de 18 años que hayan recibido una segunda dosis hace, al menos, seis meses. Esta información también se actualizará y estará disponible tanto en la ficha técnica y el prospecto de dicha vacuna.

EL CHMP continúa evaluando los datos presentados acerca de la eficacia de la dosis de refuerzo de Spikevax

(Moderna) y se comunicará cuando se haya llegado a una recomendación formal.

En cualquier caso, el diseño e implementación de las campañas de vacunación, dentro de las que se incluye la administración de dosis de refuerzo, es competencia de los diferentes Estados miembros, puesto que deben tener en cuenta diferentes factores adicionales específicos como son los datos epidemiológicos, la disponibilidad de vacunas o la cobertura vacunal. En el caso de España, corresponde a la Comisión de Salud Pública y del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, compuesto por la ministra de Sanidad y los consejeros y consejeras competentes en materia de sanidad de las comunidades y ciudades autónomas.

A nivel europeo, la EMA continuará trabajando con la AEMPS y con el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés) para evaluar todos los datos disponibles y establecer las recomendaciones que sean pertinentes.

Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca) y riesgo de trombocitopenia inmune

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 7 de octubre de 2021

Referencia: MUH (FV), 16/2021

- **La trombocitopenia inmune (TPI) se ha identificado como posible reacción adversa asociada a Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca)**
- **Se recomienda a los profesionales sanitarios prestar atención a la posible aparición de signos o síntomas de TPI y explicar a las personas vacunadas que deben solicitar atención médica inmediata en caso de que tales síntomas aparezcan**
- **Esta entidad clínica es diferente al síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT), que puede aparecer muy raramente tras la administración de esta vacuna. Las personas que presenten trombocitopenia durante las tres semanas siguientes a la vacunación deben ser evaluadas detalladamente para descartar un posible diagnóstico de STT**

La trombocitopenia es una reacción adversa frecuente, ya conocida y descrita en la ficha técnica y prospecto de Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca).

En base a la evaluación de la información actualizada de seguridad, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha concluido que la trombocitopenia inmune (TPI) es una posible reacción adversa que puede aparecer tras la administración de esta vacuna.

En los ensayos clínicos llevados a cabo se observaron casos de trombocitopenia leve y transitoria aunque no se observó TPI como una posible reacción adversa en las personas vacunadas. Los datos procedentes de la notificación de acontecimientos adversos tras la vacunación muestran suficiente evidencia para que se considere posible la relación entre esta entidad y la vacunación, y por lo tanto una posible reacción adversa identificada para esta vacuna.

Se han notificado casos de TPI, algunos con recuento muy bajo de plaquetas y/o acompañados de hemorragia. Algunos de los casos tuvieron un desenlace mortal. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de las cuatro semanas posteriores a la vacunación.

El análisis de los casos notificados indica que las personas con antecedentes de TPI pueden presentar un mayor riesgo de reducción de plaquetas y de TPI tras la administración de Vaxzevria.

En España, hasta el 26 de septiembre, el Sistema Español de Farmacovigilancia ha registrado 17 notificaciones que incluyen TPI; ninguno de estos casos tuvo desenlace mortal. Hasta esta misma fecha, se habían administrado

en España cerca de diez millones de dosis de esta vacuna.

La información sobre este riesgo, se incorporará a la ficha técnica y al prospecto de Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca), que es

una entidad diferente al síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT, ver nota de seguridad de la AEMPS MUH (FV), 04/2021 y ficha técnica de Vaxzevria).

Suspensión de la vacunación frente a la COVID-19 con Spikevax (vacuna de Moderna) en países nórdicos

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 7 de octubre de 2021

Referencia: MUH (FV), 17/2021

Ante la repercusión de esta decisión adoptada en los países nórdicos, la AEMPS considera necesario informar de lo siguiente:

- **La aparición de miocarditis y/o pericarditis después de la vacunación frente a la COVID-19 con vacunas de ARNm es una posible reacción adversa conocida, de frecuencia de aparición muy baja y generalmente de buena evolución**
- **Como se informó previamente, estos cuadros parecen más probables en las dos semanas posteriores a la administración de la segunda dosis de estas vacunas y en hombres jóvenes**
- **La decisión adoptada en los países nórdicos se ha tomado como medida de precaución ante los resultados preliminares de un estudio, por lo que su interpretación se debe hacer con la necesaria cautela**
- **Los resultados del estudio se evaluarán en el Comité para la Evaluación de Riesgos es Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA y, en base a las conclusiones, se valorará si son necesarias nuevas recomendaciones**

Las autoridades sanitarias de Suecia, Finlandia, Dinamarca y Noruega han suspendido la administración de la vacuna Spikevax (vacuna frente a la COVID-19 de Moderna) en personas menores de 30 años (Suecia, Finlandia) y en menores de 18 (Dinamarca, Noruega), como medida de precaución después de conocer los resultados preliminares de un estudio epidemiológico realizado en estos cuatro países nórdicos.

Los resultados preliminares del mencionado estudio confirman lo conocido hasta el momento sobre la posible aparición de miocarditis y/o pericarditis después de la administración de las vacunas de ARNm (Comirnaty y Spikevax), ya descritas como posibles reacciones adversas de estas vacunas (ver nota de seguridad de la AEMPS MUH(FV) 11/2021 de 9 de julio y ficha técnica y prospecto de Comirnaty y Spikevax), y que podría ser más frecuente con la vacuna Spikevax que con Comirnaty.

Ante la repercusión de esta decisión adoptada en países nórdicos, la AEMPS considera necesario informar de lo siguiente a los profesionales sanitarios y a la ciudadanía:

- La aparición de miocarditis y/o pericarditis después de la vacunación

frente a la COVID-19 con vacunas de ARNm ya es una posible reacción adversa conocida para estas dos vacunas disponibles actualmente, cuya frecuencia de aparición es muy baja.

- Los datos disponibles en base a la notificación de acontecimientos adversos indican que el periodo de mayor riesgo de aparición de miocarditis y/o pericarditis es las dos semanas posteriores a la administración de la segunda dosis de estas vacunas y es más probable en hombres jóvenes (ver nota de seguridad de la AEMPS MUH(FV) 11/2021 de 9 de julio y ficha técnica y prospecto de Comirnaty y Spikevax).
- Estas patologías, que se presentan habitualmente en la población general, se relacionan frecuentemente con infecciones previas o con enfermedades inmunes. La incidencia de miocarditis y pericarditis en España, estimada a través de los datos del Programa BIFAP de la AEMPS, es de 11 casos anuales por cada 100.000 habitantes. Los datos disponibles indican que el curso de la miocarditis y la pericarditis en personas vacunadas no es diferente del curso de la miocarditis o la pericarditis en la población general, generalmente de buena evolución.

- Los resultados del estudio epidemiológico mencionado anteriormente no son definitivos, por lo que su interpretación se debe de hacer con la necesaria cautela, siendo necesario esperar a obtener los resultados finales del estudio.

- Los resultados del estudio se evaluarán en el Comité para la Evaluación de Riesgos es Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Dicho estudio puede aportar información de interés sobre la frecuencia de aparición de este riesgo y, en base a las conclusiones, se valorará si son necesarias nuevas recomendaciones.

- Mientras tanto, la AEMPS quiere lanzar un mensaje de tranquilidad y recuerda a los profesionales sanitarios y a los ciudadanos estar atentos a la posible aparición de síntomas indicativos o sospecha de un diagnóstico de miocarditis y/o pericarditis, y en tal caso buscar atención médica especializada (ver nota de seguridad de la AEMPS MUH(FV) 11/2021 de 9 de julio).

La AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante sobre este asunto.

FARMACOVIGILANCIA

Teicoplanina – riesgo de nefrotoxicidad a dosis altas

Se ha identificado un mayor riesgo de nefrotoxicidad en pacientes tratados con teicoplanina con un régimen de dosis de carga alta en comparación con aquellos que este régimen fue a dosis bajas. Los pacientes con insuficiencia renal, aquéllos que estén recibiendo el régimen de dosis de carga alta de teicoplanina, y los que reciben teicoplanina junto con, o secuencialmente con otros medicamentos con potencial nefrotóxico conocido (ej. aminoglucósidos, colistina, amfotericina B, ciclosporina, y cisplatino) se deben monitorizar cuidadosamente, y se deben hacer exámenes auditivos.

Los datos de la bibliografía indican que la tasa estimada de nefrotoxicidad en pacientes que reciben un régimen de dosis de carga baja de un promedio de 6 mg/kg dos veces al día, seguido de una dosis de mantenimiento de un promedio de 6 mg/kg una vez al día, es de alrededor del 2%.

En un estudio observacional de seguridad post-autorización, en el que se incluyeron 300 pacientes con una edad media de 63 años, que recibieron el régimen de dosis de carga alta de 12 mg/kg dos veces al día, seguida de una dosis de mantenimiento de 12 mg/

kg una vez al día, durante los primeros 10 días la tasa observada de nefrotoxicidad confirmada fue del 11,0%. La tasa acumulada de nefrotoxicidad desde el inicio del tratamiento hasta 60 días después de la última dosis fue del 20,6%. En pacientes que reciben más de 5 dosis de carga altas de 12 mg/kg dos veces al día, seguidas de una dosis de mantenimiento de 12 mg/kg una vez al día, la tasa acumulada de nefrotoxicidad observada desde el inicio del tratamiento hasta 60 días después de la última administración, fue del 27%.

ERRORES DE MEDICACION

Venetoclax y rituximab

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid de un error de administración relacionado con medicación citostática que se ha notificado a través de EudraVigilancia y que ha ocurrido en un hospital de la Comunidad de Madrid. Los medicamentos implicados fueron venetoclax y rituximab.

El error ocurrido fue el siguiente:

Se trata de un paciente diagnosticado de Leucemia Linfocítica Crónica, con historial previo de infarto, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y tromboembolismo pulmonar. Inició tratamiento con venetoclax con escalado de dosis, alcanzando la dosis

de 20 mg en el día 2. El día 2 también se le administró la primera dosis de rituximab por error. El paciente falleció debido al Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) con hiperpotasemia e hiperfosfatemia que llevaron a parada cardiorrespiratoria.

Según el protocolo de administración de venetoclax y rituximab es necesario titular la dosis de venetoclax durante 5 semanas, desde 20 mg/día hasta la dosis de mantenimiento 400 mg/día, por el alto riesgo de SLT. Rituximab se debe administrar después de que el paciente haya completado el calendario de ajuste de dosis y haya recibido la dosis diaria recomendada de 400 mg de venetoclax durante 7 días. Los pacientes con una gran masa tumoral e insuficiencia renal tienen mayor riesgo del SLT.

Recomendaciones

- ▶ Protocolizar los esquemas de tratamiento quimioterápico en los sistemas de prescripción electrónica, especialmente aquellos esquemas de tratamiento complejos con múltiples fármacos y escalado de dosis.
- ▶ Realizar un doble chequeo de la prescripción médica y validación farmacéutica.
- ▶ En pacientes en tratamiento con venetoclax, realizar una monitorización estrecha de los síntomas del Síndrome de Lisis Tumoral, en especial en pacientes de mayor riesgo (con una gran masa tumoral e insuficiencia renal), y seguir las medidas profilácticas descritas en la ficha técnica del medicamento.



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

CASO CLÍNICO

Crisis convulsivas como efecto secundario del uso de la clozapina

Alba María POZO PRADOS, Itziar LEAL LETURIA

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de La Princesa.

Introducción

La clozapina es un fármaco del grupo de los antipsicóticos. Está indicada en casos de esquizofrenia resistente. A pesar de ser considerado uno de los fármacos más efectivos para este trastorno, su uso ha quedado restringido a pacientes en los que otros neurolepticos (al menos dos) no han sido efectivos. Esto se debe a los efectos secundarios graves que pueden derivarse de su uso, como la neutropenia, miocardiopatía dilatada, miocarditis o embolismo pulmonar. Por ello, previamente a su uso se recomienda la realización de analítica general y electrocardiograma, además de controles periódicos con hemogramas una vez se inicia el tratamiento. Su uso se limita a pacientes resistentes a otros antipsicóticos que inicialmente presentan valores normales de leucocitos (recuento leucocitario $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$)), y recuento absoluto de neutrófilos, $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)), y a los que se les pueda realizar regularmente recuentos leucocitarios y recuentos absolutos de neutrófilos semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento y al menos una vez cada 4 semanas durante el tiempo que continúe el tratamiento. Los controles han de continuar durante todo el tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción completa del mismo.

Además de estos efectos mencionados, destacan las crisis convulsivas, consideradas como uno de los secundarismos de mayor gravedad (1) (2). A continuación, presentamos un caso clínico de un paciente en tratamiento con clozapina que presentó complicación describiendo su diagnóstico y manejo.

Caso clínico

Varón de 32 años con diagnóstico de esquizofrenia paranoide que ingresa en unidad de hospitalización breve del servicio de psiquiatría por descompensación psicótica y alteraciones de conducta en domicilio. El paciente no presenta alergias medicamentosas conocidas ni antecedentes médicos o quirúrgicos de interés. Como antecedentes psiquiátricos fue diagnosticado de esquizofrenia paranoide hace 15

años precisando múltiples ingresos en la unidad de agudos desde entonces. A lo largo de su historia ha recibido tratamiento con diversos neurolepticos (aripirazol tanto oral como intramuscular, risperidona, olanzapina y paliperidona intramuscular) que no han llegado a controlar la sintomatología. En el momento del ingreso el paciente se encontraba en tratamiento con paliperidona 150 mg por vía intramuscular inyectado mensualmente lo que garantizaba la adherencia al tratamiento, pero no conseguía controlar la sintomatología.

A su llegada a la unidad de hospitalización breve el paciente presentaba clínica compatible con una descompensación psicótica productiva, poniendo de manifiesto que no estaba respondiendo al tratamiento actual (a pesar de haber ido incrementando las dosis en las últimas visitas ambulatorias). Ante la resistencia a tratamientos previos y la clínica presentada se estableció como plan terapéutico, junto a su psiquiatra de referencia, la introducción de clozapina bajo supervisión médica durante el ingreso.

Pauta de tratamiento

Tras realizar control de hemograma, electrocardiograma y analítica general, se inicia el tratamiento con clozapina con dosis de 25 mg por la noche. Durante las dos primeras semanas aumentamos de manera progresiva hasta 100 mg/día, con controles estrechos mediante hemogramas semanales. Como efectos secundarios el paciente presentó desde el inicio cierta somnolencia diurna y sialorrea leve. Se mantuvieron en el tiempo, aunque disminuyendo considerablemente su intensidad y repercusión.

Durante las siguientes cuatro semanas continuamos la subida progresiva del fármaco llegando a dosis de 350 mg/día con el fin de controlar la sintomatología psicótica. Al llegar a esta dosis el paciente presentó una crisis convulsiva. Se interconsulta al servicio de neurología que describen probable convulsión tónico-clónica con cianosis facial y confusión posterior con elevación de CK en analítica sanguínea por lo que se realiza pauta de sueroterapia. Resto de pruebas complementarias

normales (ECG, EEG y TAC craneal).

Valorando la resistencia que el paciente ha presentado a otros fármacos neurolepticos y la efectividad de la clozapina, recomiendan mantener tratamiento añadiendo ácido valproico como antiepiléptico para evitar futuras crisis. Se pauta el fármaco con aumento progresivo de la dosis y titulación de niveles en sangre hasta alcanzar rango terapéutico. Se mantuvieron las analíticas con hemogramas regulares sin presentar alteraciones.

Tras esto, se solicitaron niveles de clozapina en sangre, determinados por cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masas (LC-MS/MS) (3). Obtuvimos una concentración en valle de 144.67 ng/ml, por debajo de los niveles que se asocian a eficacia. Se decide aumentar la dosis de clozapina hasta dosis de 400 mg/día manteniendo el tratamiento con ácido valproico.

Desde entonces el paciente no ha vuelto a presentar otra crisis convulsiva mostrando mejoría sintomática por lo que se procede al alta de la unidad de hospitalización breve. Es derivado a unidad de media estancia donde mantiene el tratamiento, los controles periódicos y continúa con buena evolución clínica.

Discusión

Se ha descrito que los pacientes psiquiátricos tienen más probabilidad de sufrir crisis epilépticas, en relación a los tratamientos pautados (4). En la tabla 1 se muestran algunos de estos fármacos relacionados con la disminución del umbral convulsivo como reacción adversa (5).

En mayor o menor medida, cualquier fármaco antipsicótico disminuye el umbral convulsivo. Sin embargo, existen diferencias entre la probabilidad de presentar crisis como efecto secundario entre los distintos neurolepticos. El más asociado a este efecto es la clorpromazina (antipsicótico típico) a dosis altas (>1 g/día), disminuyendo en gran medida con la reducción de la dosis. El haloperidol se considera de bajo riesgo. Entre los antipsicóticos atípicos, el fármaco que más aumenta el riesgo de sufrir una crisis es la clozapina.

Los que menos disminuyen el umbral convulsivo son el aripiprazol y la lurasidona (5).

La clozapina presenta un riesgo acumulado de desencadenar crisis convulsivas tras un año de tratamiento entorno a un 5% (6). La aparición de convulsiones en relación con este fármaco es, en parte, dosis-dependiente. Una concentración en valle >350 ng/ml en sangre se asocia a eficacia y >600 ng/ml se asocia a un riesgo elevado de reacciones adversas (7). Sin embargo, los datos son contradictorios con respecto a la tasa de ajuste de la dosis (6) y el uso de los niveles de clozapina en sangre en la práctica clínica hospitalaria aún no está generalizado.

Tener convulsiones a pesar de una dosis baja de clozapina sugiere que puede haber más factores de riesgo que la dosis y la velocidad de titulación. Existen varios identificados: la dosis oral total, la concentración sérica e interacciones farmacocinéticas-farmacodinámicas. También se han identificado factores farmacogenéticos que pueden contribuir a aumentar el riesgo (6).

Además de los datos relacionados con los fármacos, existen características de los pacientes que se asocian a mayor riesgo de presentar crisis convulsivas. Algunas de ellas son: la presencia de trastornos mentales orgánicos, padecer epilepsia previa o

Antidepresivos y Litio	Antipsicóticos	Antiepilépticos
Antidepresivos tricíclicos	Clásicos: fenotiazinas (clorpromazina), butirofenonas (haloperidol)	Carbamacepina
IMAO		Benzodiazepinas (tras retirada después de tratamiento crónico)
Nuevos antidepresivos: ISRS, venlafaxina, bupropion.	Atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona)	
Sales de Litio		

anomalías en el EEG, tener antecedentes familiares de epilepsia, haber sufrido un traumatismo craneoencefálico reciente, insuficiencia renal crónica o la abstinencia a sustancias como el alcohol, entre otros. Aunque se hayan descrito diversas causas que podrían explicar la aparición de convulsiones, existen casos descritos sin factores de riesgo que no alcanzan los niveles en sangre asociados a eficacia, como ocurre con nuestro paciente (8) (9).

A pesar de lo descrito, las convulsiones no son una contraindicación absoluta para iniciar el tratamiento con clozapina. Se pueden utilizar fármacos antiepilépticos para prevenir o tratar las convulsiones relacionadas con la clozapina como hemos presentado en el caso anterior debido a la gran efectividad que tiene este fármaco. El ácido valproico parece ser el más indicado entre los antiepilépticos en casos similares según la bibliografía (6).

Conclusiones

A pesar de la potencial gravedad de sufrir una crisis convulsiva durante el tratamiento con clozapina, o el hecho de presentarla, no supone una limitación absoluta para iniciar o continuar el tratamiento con este fármaco. Es importante adherirse a las indicaciones médicas y realizar un control estrecho mediante hemogramas, además de, en la medida de lo posible, solicitar niveles del fármaco para titulación de dosis en sangre. En el caso de los pacientes con mayor riesgo de crisis convulsivas, o que las hayan presentado, será necesario un control aún más estrecho y, según las necesidades, la introducción de un fármaco antiepiléptico asociado, siendo el ácido valproico el más aceptado entre los expertos.

REFERENCIAS

1. Ficha técnica Clozapina. Centro de Información de Medicamentos Autorizados. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <http://cima.aemps.es/cima/dfs/es/ft/71566/71566_ft.pdf>.
2. Stahl S. 2018. Guía del prescriptor. Antipsicóticos. 6º ed. pp.59-68.
3. Koller D, Zubiatur P, Saiz-Rodríguez M, Abad-Santos F, Wojnicz A. Simultaneous determination of six antipsychotics, two of their metabolites and caffeine in human plasma by LCMS/MS using a phospholipid-removal microelution-solid phase extraction method for sample preparation. Talanta 2019; 198: 159-68.
4. Asensio M, Hernández L, Giner JC, Perez E. Epilepsia y comorbilidad psiquiátrica. Servicio de Neurología y Psiquiatría (Unidad de epilepsia). Hospital General de Alicante.
5. Alerta de Farmacovigilancia nº 57 del Centro Andaluz de Farmacovigilancia. (2017). <<https://www.cafv.es/wp-content/uploads/2018/04/b57.pdf>>.
6. NHS: Tees, Esk and Wear Valleys Clozapine and the role of Therapeutic Drug Monitoring. at <<https://www.tevv.nhs.uk/content/uploads/2018/09/Clozapine-and-the-role-of-therapeutic-drug-monitoring.pdf>>
7. Williams A, Park S. Seizure Associated with Clozapine: Incidence, Etiology, and Management. CNS Drugs 2014; 29(2):101-11.
8. Bolu A, Akarsu S, Pan E, Aydemir E, Oznur T. Low-dose Clozapine-induced Seizure: A Case Report. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 2017; 15(2): 190-3.
9. Wu CS, Wang SC, Yeh IJ, Liu SK. Comparative risk of seizure with use of first- and second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and mood disorders. J Clin Psychiatry. 2016 May;77(5):e573-9. doi: 10.4088/JCP.15m09898. PMID: 27249081.



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, Raúl Parra Garcés, Dr. Francisco Abad Santos, Dra. Dolores Ochoa Mazarro)

- **Vía telefónica:**
Extensiones: 17534, 17599, 17527, 17523
- **Busca de Farmacología Clínica:** 8570
- **Correo electrónico:** ginapaola.mejia@salud.madrid.org; ana.casajus@salud.madrid.org; diana.campodonico@salud.madrid.org; antia.gomez@salud.madrid.org; francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org

