



Hepatitis C en el paciente psiquiátrico

:: ÍNDICE ::

EDITORIAL

- Ciencia y paridad de género

ARTÍCULO

- Hepatitis C en el paciente psiquiátrico

FARMACOGENÉTICA

- Farmacogenética del metotrexato

VACUNAS COVID-19

- Vacunas frente a la COVID-19: conclusiones de la evaluación del riesgo de miocarditis/pericarditis
- Vacuna frente a la COVID-19 de Janssen y riesgo de síndrome de fuga capilar
- Vacuna frente a la COVID-19 de Janssen y riesgo de síndrome de Guillain-Barré

FARMACOVIGILANCIA

- Xeljanz (tofacitinib): nuevas precauciones de uso
- Gliolan (ácido 5-aminolevulínico, 5-ALA): Qué hacer en caso de que se retrase la cirugía e información sobre la fluorescencia en gliomas de bajo grado

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Acenocumarol (Sintron®)
- Reenvasado de medicamentos

CASO CLÍNICO

- La protección de la vacuna de Pfizer disminuye después de 6 meses

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

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:

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:

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:

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRESIÓN: 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

Ciencia y paridad de género

Cuando faltaban cinco días para el inicio de la edición número diecinueve de la Escuela Internacional de Farmacología “Teófilo Hernando”, que debía celebrarse en la semana del 26 al 30 de julio de 2021 en el santanderino Palacio de la Magdalena, sede de verano de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP), la rectora profesora María Luz Morán Calvo-Sotelo me comunicó la cancelación de dicha Escuela. El argumento que utilizó para tomar tan drástica medida fue el desequilibrio de género del profesorado que se había comprometido hacía meses para participar en la Escuela, nueve hombres y una mujer de los Estados Unidos, España, Reino Unido e Irlanda. Con tan solo una semana de antelación, la rectora me pedía que cambiara a algunos hombres científicos que trabajan en la vanguardia de la neurociencia y las enfermedades neurológicas por mujeres científicas de igual nivel. Como le dije que en tan corto espacio de tiempo era imposible hacer esos cambios, y que en futuras ediciones de la Escuela intentaría avanzar en el equilibrio hombre científico-mujer científica, la rectora tomó mi negativa como argumento para cancelar la Escuela.

Para tener una idea del daño que se infringe a la Escuela, a sus profesores y alumnos, a la ciencia española, a la ciencia en general y a la causa de la mujer, es necesario poner en contexto el origen y la evolución de esta Escuela. En 1995 el recién nombrado rector de la UIMP profesor José Luis García Delgado me invitó a crear en la UIMP una Escuela de Farmacología que tendría continuidad en veranos sucesivos. La bauticé con el nombre de don Teófilo Hernando, el adelantado de la farmacología académica y científica española en el primer tercio del siglo XX. En su primera edición, celebrada en julio de 1996, con temática general de farmacología, ya intervinieron profesores de dentro y fuera de España y se matricularon en la misma 80 alumnos.

En sucesivas ediciones, con mi colaborador y amigo profesor Luis Gandía, actualmente catedrático de farmacología en medicina de la UAM, hicimos esfuerzos por internacionalizar la Escuela, invitando a profesores que hacían buena ciencia en la frontera del conocimiento, enfocada a la I+D del medicamento y el descubrimiento de dianas farmacológicas para desarrollar nuevas terapias para tratar las enfermedades humanas. En los últimos años, la temática de la Escuela fue centrándose en la neurociencia y las enfermedades del sistema nervioso, se ha venido impartiendo en inglés, con profesores (unos 10 por edición) y alumnos (30-40 por edición) de dentro y fuera de España. Un aspecto original del programa de la Escuela ha sido la implicación de todos, profesores y alumnos, durante la semana que dura: por la mañana los profesores impartían sus conferencias, que se seguían de prolongados e intensos coloquios con la muy activa participación de los alumnos; y por la tarde, los propios alumnos exponían su trabajo de tesis doctoral o de posdoctorado, que se seguían de preguntas de profesores y alumnos.

Este ambiente de “alto voltaje científico y académico” se complementaba con dos actividades que hacían honor y rememoraban el enfoque inicial humanista y científico que dieron a la UIMP sus creadores: la lectura de poesía tras las exposiciones y una cena de profesores y alumnos que organizábamos en el Restaurante La Gaviota del Puerto de Pescadores de Santander. Ambas actividades no son baladíes, ya que han contribuido a la formación humanista de los alumnos y a la interacción entre alumnos y profesores. Dos anécdotas ilustran el ambiente de la Escuela.

Una de ellas se relaciona con la participación del profesor Paul Schumacker, quien se desplazó desde su Universidad Northwestern de Chicago y pasó con nosotros la semana de la decimocuarta Escuela, que celebramos en Julio de 2015. Paul asistió a todas las conferencias de la mañana impartidas por neurocientíficos de renombre y, lo que fue más llamativo, también estuvo presente en las sesiones de la tarde, cuyos protagonistas son los jóvenes alumnos que presentan su trabajo de doctorado o posdoctorado. Esta no es la actitud de muchos científicos que, invitados como ponentes

en cursos y congresos llegan, imparten su charla y se marchan. Paul formuló numerosas preguntas a los ponentes, charló animadamente con los alumnos en el comedor y en la cafetería y confesó que esta cercanía profesor-alumno era impensable en su universidad. En la cena final de profesores y alumnos que celebramos en el Restaurante La Gaviota compartimos mesa con él dos estudiantes de Farmacia de Salamanca y la Complutense, Cristina Serrano y Laura Vallejo, otros dos de medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, Santiago García Martín y Manuel García Ferrer y yo mimo. Entre rabas, chipirones, navajas, bonito y sardinas a la brasa, rociados con sangría y cerveza, Paul habló de la ciudad de Chicago, su entorno de los Grandes Lagos y, por supuesto, del estrés oxidativo y la enfermedad de Parkinson. Los alumnos preguntaban y opinaban sobre los ambientes universitarios español y estadounidense.

Con los años, los alumnos y profesores de la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando de la UIMP saben que en su trasfondo científico-farmacológico hay un acento poético que es preciso cultivar. Es el espíritu de la UIMP, creado por escritores y poetas. En este ambiente, y tras una semana escuchando a alumnos y profesores recitando poemas en su lengua materna, Paul Schumacker se animó a construir un poema de su propia cosecha, que dedicó a los alumnos y leyó al finalizar su conferencia. En él contaba la profunda impresión que le había causado el hecho de vivir tan intensamente aquella edición número 14 de la Escuela. En el poema dejó claro un mensaje para los jóvenes alumnos: <<Cuando en el futuro persigáis vuestros objetivos profesionales, sea la ciencia, medicina, farmacia u otras carreras, agarraos a la verdad, al conocimiento y la pasión. Disfrutad lo que hagáis, mantened vuestro espíritu humanista y cuando estéis equivocados, admitidlo>>.

La segunda anécdota se relaciona con el acto de clausura de la octava edición de la Escuela en 2008, que fue emocionante. Regalé cinco libros de poesía a los cinco alumnos que mejor habían declamado los poemas a lo largo de la semana. Pero con diferencia, la mejor fue Elena Plans Berilo, una alumna de medicina de la UAM que luego hizo la especialidad de psiquiatría. Durante la semana había recitado el poema número 20 de los "Veinte Poemas de Amor" de Pablo Neruda; lo declamó con tanta ternura y sensibilidad que emocionó a alum-

nos y profesores. Por eso, al regalarle este librito le pedí que volviera a declamarlo: <<Puedo escribir los versos más tristes esta noche. / Escribir, por ejemplo: "la noche está estrellada, / y tiritan, azules, los astros a lo lejos">>. La profesora Virginia Maqueira, a la sazón vicerrectora de la UIMP, se quedó vivamente impresionada por la dulzura del recital de Elena y por el hecho de que en un curso científico se hubiera introducido el discurso poético. Estamos en la UIMP, le dije.

Para entender el enorme impacto que la UIMP ha tenido en el panorama cultural, científico y universitario español, conviene remontarnos a sus orígenes. El 23 de agosto de 1932 Fernando de los Ríos, ministro de Instrucción Pública y Bellas Artes, firmó el decreto fundacional de la Universidad Internacional de Verano en Santander. El 30 de enero de 1933 se realizó la entrega oficial del Palacio de la Magdalena al Patronato de la flamante Universidad que, en su andadura inicial tuvo por rectores a Ramón Menéndez Pidal (1933) y a Blas Cabrera (1934-1936) y como secretario general a Pedro Salinas. Un escritor, un físico y un poeta trazarían el camino que habría de seguir la UIMP, conjugando ciencia y cultura e intentando recuperar la simbiosis que ambas tuvieron en el Renacimiento. Que esto es así lo prueba el hecho de que por aquellos años pasaran por la Magdalena decenas de profesores de la talla de Unamuno, Hernando, Marañón, Zubiri, Ortega, Warburg, Schrödinger, Palacios, Jiménez Díaz, Lafora, Cabrera, Camón, Von Euler, Barger, Menéndez Pidal o Américo Castro. Es curioso que por aquel entonces los cursos duraran todo el verano para que los profesores y los 350 mejores alumnos seleccionados en las universidades españolas convivieran en una atmósfera informal que facilitaba el sereno análisis de los temas, favorecía la maduración intelectual de los jóvenes estudiantes, estimulaba el desarrollo de una actitud crítica y liberal, apertura de espíritu y tolerancia hacia las ideas de los demás.

Para conmemorar su 75 aniversario, la UIMP editó el libro "La Universidad Internacional de Verano de Santander, en seis testimonios personales (1932-1936)". En el prólogo, el rector profesor Salvador Ordóñez resaltaba la originalidad del libro, escrito por seis estudiantes del periodo 1932-1936, que más tarde brillarían en su profesión: Emilio Gómez Orbaneja, José Botella Llusía, Julián Marías, Manuel Mirdán Manero, Carmen Castro y Fernando

Chueca Goitía. Botella confesaba que <<aquellos años fueron decisivos en mi formación intelectual>>. Por su parte, Julián Marías recordaba a la UIMP así: <<Había ambiente cordial y alegre entre estudiantes y profesores... Pocas veces he visto una convivencia más espontánea, estimulante, inteligente, divertida, cortés. No puedo decir cuánto me enriqueció intelectual y humanamente>>. Y Chueca subrayaba el ambiente propicio a la tertulia distendida y a la amable conversación entre alumnos y profesores. Este ambiente en el que se combinan humanidades y ciencia, que recuerda al Renacimiento, es lo que podría definir el espíritu de la UIMP; el estudiante que se impregna de ese espíritu adquiere así una formación universitaria integral.

Desconozco si la actual rectora de la UIMP, profesora María Luz Morán Calvo-Sotelo, sabe lo que es el espíritu de la UIMP, que sus fundadores perfilaron. Lo que parece seguro es que ignoraba por completo la trayectoria de 25 años de la Escuela de Farmacología "Teófilo Hernando" de la UIMP, que ha cultivado, potenciado y transmitido ese espíritu a más de 500 estudiantes de grado, posgrado y posdoctorado, en un ambiente extraordinario de interacción profesor-alumno. Con la cancelación de esta Escuela ha roto esa trayectoria sin que, para nada, esta arbitraria decisión ayude a la paridad de género en la ciencia española y universal. Es más, su decisión va manifiestamente contra la causa de la mujer, como me han confesado numerosos representantes de instituciones y científicos de ambos sexos, de dentro y fuera de España, a los que he comunicado la cancelación de la Escuela. Por cierto, he dirigido la tesis doctoral a 35 mujeres que hoy ocupan puestos de responsabilidad en universidades y empresas farmacéuticas de dentro y fuera de España.

Antonio GARCÍA GARCÍA

Médico y Catedrático emérito de la Universidad Autónoma de Madrid

Presidente de la Fundación Teófilo Hernando

ARTÍCULO

Hepatitis C en el paciente psiquiátricoConcepción MARTÍNEZ NIETO, José M^º SERRA LOPEZ-MATENCIO

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Princesa

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus humano ARN perteneciente a la familia Flaviviridae, género Hepacivirus (1). El virus puede causar hepatitis aguda o crónica, siendo ésta asintomática en aproximadamente un 80% de los casos. Alrededor de un 15-45% de las personas infectadas eliminarán el virus espontáneamente en un plazo de seis meses sin necesidad de tratamiento (2,3). Sin embargo, el 55-85% restante desarrollará infección crónica, que puede degenerar, bien en cirrosis hepática (en torno al 15-30% de pacientes con infección crónica la desarrollan a los 20 años) o bien en hepatocarcinoma (en torno al 1-3% de los pacientes con infección crónica lo desarrollan cada año) (2,4). De hecho, la hepatitis C es una importante causa de cáncer hepático a nivel mundial (4-6).

La infección por el VHC se transmite principalmente a través del contacto con sangre infectada (2,4) por vía parenteral o por la exposición percutánea o de mucosas a la sangre y hemoderivados infectados, aunque desde la introducción del cribado en donantes, los hemoderivados no se pueden considerar una vía de transmisión frecuente en nuestro medio. Otros mecanismos de transmisión menos frecuentes son la vía sexual, muy baja en población heterosexual (7), y la vertical (de madre a hijo/a), así como contactos percutáneos inadvertidos entre familiares (4). El VHC no se transmite a ni a través de la leche materna, ni de los alimentos ni del agua. Tampoco por contacto ocasional como, por ejemplo, abrazos, besos y comidas o bebidas compartidas con una persona infectada (2).

La hepatitis C representa un problema de salud pública a nivel global, afectando a más de 70 millones de personas, lo cual supone 1% de la población mundial (8). Según los estudios de ámbito poblacional realizados en España entre 1993 y 2017, la prevalencia de anticuerpos frente al VHC oscilaba entre el 0,7% al 2,64%, mientras que entre 2017 y 2018 la prevalencia aumentó a entre el 0,8 y el 1,2%, siendo causa de infección activa

un 0,22%. Estos datos siguen un claro patrón determinado por el sexo y la edad, siendo más elevada la prevalencia en grupos de población de riesgo, los cuales tienen más posibilidades de desarrollar a medio-largo plazo una cirrosis hepática, así como las complicaciones asociadas a ellas (9). Una parte importante de estas personas ya han sido diagnosticadas y tratadas, sin embargo, existe un número relativamente elevado de pacientes que desconoce tener hepatitis C, sobre todo mayores de 50 años.

La aparición de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) en 2015 revolucionó el tratamiento de la hepatitis C. Se estima que el tratamiento puede curar más del 95% de los casos de infección por el VHC, lo que reduce el riesgo de muerte por cáncer de hígado y cirrosis y la morbilidad causada por la infección crónica (2). Sin embargo, a pesar de la importante reducción de pacientes infectados, el VHC continúa siendo una causa frecuente y evitable de cirrosis hepática y hepatocarcinoma.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estableció en 2015 una estrategia a nivel global con el fin de eliminar las hepatitis virales como problema de salud para el año 2030. Para ello se establecieron las metas mundiales de reducción de las nuevas infecciones por el virus de la hepatitis en un 90%, de reducción de la mortalidad por las enfermedades que causan en un 65% y de tratar al 80% de los diagnosticados. Como resultado de este compromiso global, en septiembre de 2016 el Comité Regional Europeo de la OMS adoptó un "Plan de acción para la respuesta del sector de la salud a la hepatitis viral en la Región Europea de la OMS" (8). En el caso de España, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó en 2015 el Plan Estratégico para el Abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC) (4). El plan tiene el objetivo de disminuir la morbimortalidad en la población española, abordando eficientemente la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento

de las personas infectadas por el VHC. Desde su inicio hasta agosto 2020, ya se habían tratado a 143.995 personas infectadas VHC (9). Este plan ha permitido situar a España entre uno de los primeros países con posibilidades de erradicar el VHC.

Pero pese a estos datos tan satisfactorios, todavía existe un gran número de personas sin recibir tratamiento, muchas de ellas con diagnóstico positivo de VHC. Todo ello puede deberse a pertenecer a grupos vulnerables o en riesgo de exclusión, otras veces por temor a la estigmatización social, lo que les hace escapar voluntariamente del sistema, o simplemente por desconocimiento de los factores de riesgo.

Estas personas representan un problema de salud pública al poder transmitir la infección a otros sujetos, por ejemplo, mediante prácticas de riesgo, e incluso un porcentaje variable puede desarrollar fibrosis hepática avanzada, cirrosis y finalmente hepatocarcinoma. Por todos estos motivos la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) ha elaborado un plan global para la eliminación de la Hepatitis C que se sustenta en:

- Cribado basado en factores de riesgo.
- Búsqueda de pacientes diagnosticados.
- Microeliminación en poblaciones vulnerables.
- La edad como factor de riesgo. Cribado en pacientes mayores de 40 años.

Pacientes con enfermedades mentales

El cribado del VHC es una oportunidad de salud para determinados grupos vulnerables, como las personas con problemas psiquiátricos, de este modo el documento determina que la seropositividad de los pacientes ingresados en plantas de psiquiatría es cercana al 3%, por lo que parece razonable la búsqueda intencionada de infección por VHC en dichos pacientes.

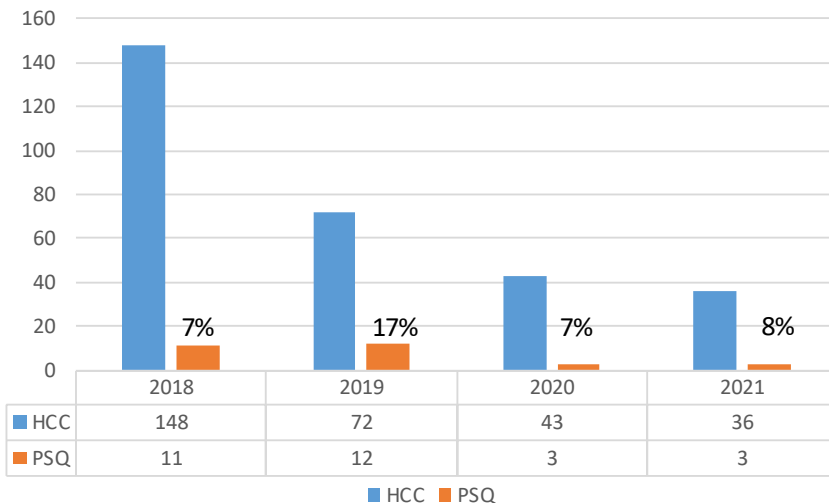


Figura 1. Pacientes con hepatitis crónica C (HCC) tratados con antivirales de acción directa en el Hospital Universitario de la Princesa y cuáles de ellos presentan trastornos psiquiátricos y/o consumo de drogas (PSQ). Los datos recogidos en 2021 son hasta mes de julio.

Tabla 1. Características de los pacientes tratados de hepatitis C que presentan trastornos psiquiátricos.

CARACTERÍSTICAS BASALES		
n		29
Edad		59
Sexo	Hombres	17 (58%)
	Mujeres	12 (42%)
Servicio HCC	Digestivo	24
	Infecciosas	5
Fármaco HCC	Sofosbuvir/Ledipasvir	4
	Sobosbuvir/Velpatasvir	7
	Elbasvir/Grazoprevir	3
	Glecaprevir/Pibrentasvir	15
Genotipo	1	3
	1a	5
	1b	10
	2	2
	3	3
	4	4
	indeterminado	2
Fibrosis	0-1	14
	2	4
	3	2
	4	9
EFICACIA		
Situación clínica final	sin datos	3
	RVS12*	23
Adherencia		1 perdida
Datos PSQ	Ingreso	5
	nºs fármacos PSQ	2,8
Interacciones	interacción	1
	Cambio tto	0

Una de las manifestaciones extrahepáticas de la infección de la Hepatitis C se encuentra en el sistema nervioso (10).

Hay una alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica en pacientes con infección crónica por VHC, así como más prevalencia de VHC que en la población general (6,7-8,5%), además se cree que los trastornos mentales pueden estar directamente relacionados a la infección en sí misma, probablemente mediados por un efecto en el SNC (11).

En pacientes con trastornos mentales graves (TMG), la prevalencia VHC es mayor que en la población general (7,21%), siendo mayor en hombres (12). En pacientes con esquizofrenia es 3 veces mayor el riesgo de presentar VHC (13). En pacientes con patología dual la prevalencia es especialmente alta, sobre todo en aquellos que presentan adicción a drogas por vía parenteral, en los cuales la prevalencia es del 70% (14).

Aunque existen muchas contradicciones y ausencia de evidencia que lo avale de forma tajante, el VHC puede afectar al SNC (15), por tanto, parece lógico postular que el tratamiento del VHC podría beneficiar a estos pacientes desde un punto de vista psicopatológico además del físico y mejorar su calidad de vida. Se debe plantear por tanto un abordaje interdisciplinar para evaluar y valorar tratamientos y establecer circuitos que lo faciliten.

Datos del Hospital de la Princesa

Hemos analizado los pacientes con trastornos psiquiátricos y/o consumo de drogas que han sido tratados con AADs en el Hospital de la Princesa desde 2018 a julio 2021 (Figura 1).

En 2018 y 2019 son los años con más pacientes tratados con AADs que presentaban enfermedades psiquiátricas.

Durante estos meses se trataron a 299 pacientes con AADs, de los cuales 29 pacientes (10%) tenían trastornos psiquiátricos. En la tabla 1 se describen sus características.

Los resultados del estudio muestran que los AAD son bien tolerados en pacientes con patología psiquiátrica, y que la gran mayoría de los pacientes alcanzan la respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RSV12) sin diferencias en función del diagnóstico o sustancia de abuso.

En el análisis de la adherencia solo se observó una pérdida de seguimien-

*RVS12: respuesta viral sostenida a las 12 semanas de pacientes que iniciaron tratamiento antes febrero 2021

to por traslado del paciente. Se registraron ingresos en cinco de los pacientes. La media del número de fármacos con actividad psiquiátrica fue de 2,8 por paciente.

En la figura 2 están descritas todas las patologías psiquiátricas de los pacientes tratados para VHC. El consumo de sustancias y alcohol, junto con el trastorno dual son las enfermedades psiquiátricas más frecuentes en los pacientes en tratamiento con AADs durante el periodo observado.

En el análisis de las potenciales interacciones de los AADs con los fármacos para las patologías psiquiátricas (figura 3), destaca aripiprazol, clozapina, paliperidona y quetiapina.

En nuestros pacientes solo ha concurrido una interacción entre aripiprazol y glecaprevir/pibrentasvir. Aripiprazol es metabolizado por CYP3A4 y su concentración puede aumentar por la inhibición por glecaprevir/pibrentasvir. En el caso concreto de nuestro paciente no se desarrollaron efectos adversos debidos a esta interacción. En ningún caso hubo cambio de medicación para los trastornos psicóticos. Es importante indicar que las posibles interacciones en este grupo de fármacos es baja, sobre todo por la dificultad de cambio de tratamiento en pacientes estables.

El trabajo multidisciplinar en la elección del AADs y su seguimiento por clínicos y farmacéuticos contribuye al mejor cumplimiento del tratamiento por parte del paciente psiquiátrico.

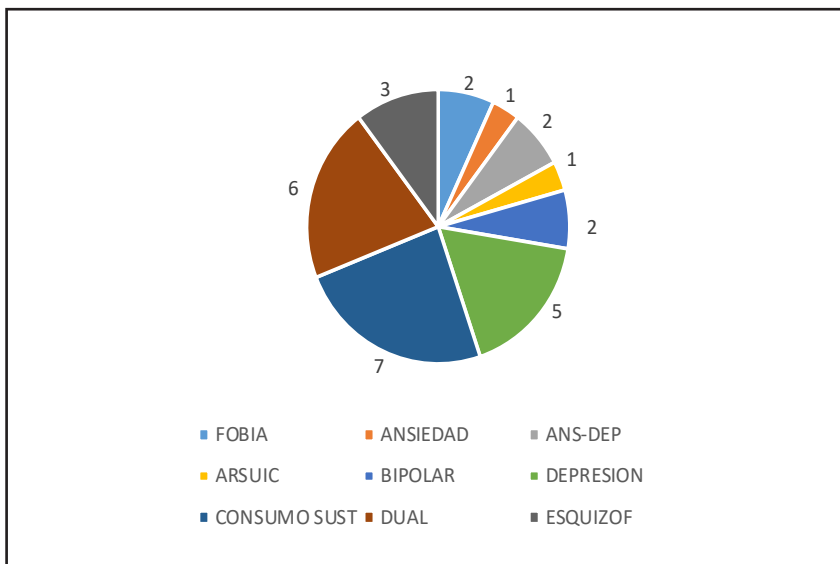


Figura 2. Patologías psiquiátricas de los pacientes tratados para VHC



Figura 3. Fármacos utilizados para patologías psiquiátricas de los pacientes tratados de VHC.

REFERENCIAS

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44:717-34.
2. World Health Organization. (2016) Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. WHO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>. Búsqueda 30 de agosto de 2021.
3. WHO | Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection WHO. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en>. Búsqueda 30 de agosto de 2021.
4. Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/home.htm>. Búsqueda 30 de agosto de 2021.
5. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clínica* 2006;127(3):113-7.
6. Berenguer M, Rodríguez G de la R, Domínguez-Gil B. Significant impact of new oral therapies against HCV on the waiting list for liver transplantation in Spain. *J Hepatol* 2018;69(4):966-8.
7. Marincovich B, Castilla J, del Romero J, García S, Hernando V, Raposo M, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect* 2003;79(2):160-2.
8. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Bury JR, Cheinquer H, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: A Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:135–84. Fe de erratas: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(5):e4.2.
9. Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España; 2017-2018. Resultados del 2º Estudio de Seroprevalencia en España (2017-2018). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME_INFECION_VHC_ESPANA2019.pdf. Búsqueda 30 de agosto de 2021.
10. Zampino R, et al. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World Hepatol* 2013 October 27; 5 (10): 528-40.
11. Rosenberg et al. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. *Am J Public Health.* 2001 Jan; 91 (1):31-7.

12. Getine et al, A systematic review and meta-analysis of gender difference in epidemiology of HIV, hepatitis B, and hepatitis C infections in people with severe mental illness. *Annals of General Psychiatry*. 2018 May 4; 17:16.

13. Luch E, Miller BJ. Rates of hepatitis B and C in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. Nov-Dec 2019;61:41-46.

14. Roncero et al. HCV Among Patients with chronic mental disorders: the relevance of dual-diagnosis. Poster presentado en el 27th European Congress of Psychiatry. Mar 19, 2019.

15. Forton D. Hepatitis C treatment – Clearing the mind. *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):513-4

FARMACOGENÉTICA

Farmacogenética del metotrexato

Pablo ZUBIAUR, Francisco ABAD-SANTOS

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

Introducción

El metotrexato (MTX) es un antagonista del ácido fólico. Inicialmente se usó como agente quimioterapéutico por sus propiedades antineoplásicas. Posteriormente demostró efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, por lo que se indica para el tratamiento de la psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de Reiter o en la profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped en el trasplante alogénico de médula ósea. Presenta un mecanismo de acción complejo, ya que interacciona con numerosas dianas y, además, es sustrato de numerosos transportadores que determinan su farmacocinética (Figura 1).

Tras entrar en la célula diana, es transformado en poliglutamatos (MTX-PG) mediante la folato-poliglutamato sintasa (FPGS) que permanecen estables en el citoplasma. Estos compuestos (MTX-PG) inhiben la dihidrofolato reductasa (DHFR), la enzima encargada de reducir el ácido fólico a ácido tetrahidrofólico (THF). El THF es necesario para sintetizar unos derivados de un carbono que son necesarios en la síntesis de timidilato y de nucleótidos purínicos. La inhibición de DHFR por parte de MTX reduce los niveles de THF en el citoplasma, que da lugar a una reducción de timidilato y purinas citoplasmáticas. Como consecuencia, se inhibe la síntesis y reparación de ácidos nucleicos y se altera el ciclo celular. MTX también inhibe la proteína bifuncional de biosíntesis de proteínas, PURH (codificada por el gen ATIC), enzima necesaria a otro nivel para la síntesis de novo de purinas. Las células que se dividen a gran velo-

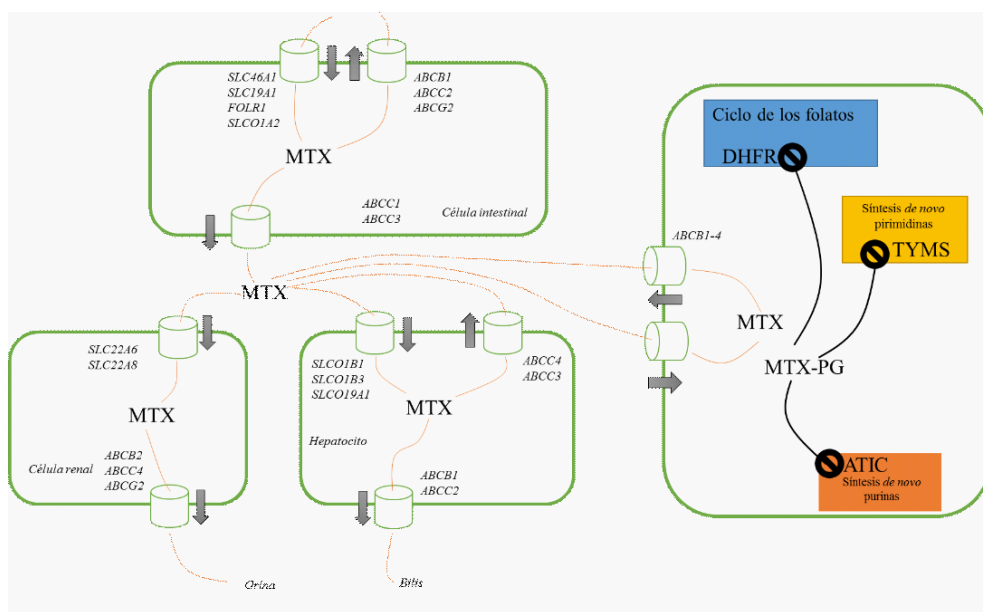


Figura 1. Farmacocinética y farmacodinamia del MTX

cidad, como las células malignas, son más sensibles a la inhibición de DHFR del MTX, lo que explica sus propiedades antineoplásicas. Las propiedades inmunosupresoras de MTX podrían deberse a la inhibición de la proliferación de los linfocitos, lo que explicaría el buen manejo de pacientes con artritis reumatoide. No obstante, este mecanismo de acción no está bien descrito todavía. En el caso de la psoriasis, existe un crecimiento elevado en algunas zonas epiteliales en comparación con la piel sana. El control de la tasa de crecimiento de las zonas psoriáticas justifica el uso del MTX.

Genes involucrados

Existen numerosos estudios farmacogenéticos con MTX y varias asociaciones definidas con nivel de evidencia moderado-alto (PharmGKB

niveles 2A y 2B): *ABCB1 rs1045642*, *SLCO1B1 rs11045879*, *SLC19A1 rs1051266*, *MTHFR rs1801133*, *MTRR rs1801394*, *TYMS rs45445694* y *ATIC rs4673993*. Estos polimorfismos se localizan en genes que codifican para enzimas metabolizadoras necesarias para que el MTX ejerza su mecanismo de acción o para transportadores, que determinan la farmacocinética de este. Sin embargo, la implantación de la farmacogenética en el uso de MTX en la práctica clínica es limitada. No existen recomendaciones de ajuste de dosis ni de cambio de tratamiento en la guía clínica del Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética Clínica (CPIC) ni en las guías clínicas de farmacogenética holandesa (Dutch Pharmacogenetics Working Group), canadiense (Health Canada Santé Canada) o estadounidense (Food and

Drug Administration). Sin embargo, el CPIC considera farmacogenes de alta importancia algunos de los genes relacionados con MTX: *ABCB1*, *SLCO1B1*, *TYMS*, *SLC19A1* y *MTHFR*. A continuación, se desarrollan los genes y asociaciones de mayor evidencia.

► ***ABCB1* (Glicoproteína P)**

El gen *ABCB1* (del inglés *ATP binding cassette*, subfamilia B, miembro 1) codifica la glicoproteína-P (P-gp), un transportador de membrana que expulsa fármacos y compuestos xenobióticos fuera de la célula. Está relacionado con numerosos procesos farmacocinéticos, tales como la absorción intestinal o excreción renal. Algunos polimorfismos en *ABCB1* han sido asociados a alteraciones en la actividad y/o expresión del transportador y, en consecuencia, a variabilidad en la respuesta a numerosos fármacos. El MTX es sustrato de P-gp. El alelo T del polimorfismo *ABCB1* C3435T ha sido asociado a niveles plasmáticos elevados de MTX, así como a toxicidad hepática, anemia y trombocitopenia (1, 2). No obstante, es objeto de debate el efecto que tienen los polimorfismos en *ABCB1* sobre la biodisponibilidad de los fármacos, ya que el transportador puede expresarse en numerosos tejidos del organismo, donde puede dificultar o facilitar el acceso de fármaco a la circulación sistémica (figura 2).

do transportador de aniones orgánicos 1B1 (*OATP1B1*). Se expresa exclusivamente en el borde sinusal de los hepatocitos, aunque se ha detectado su mRNA en enterocitos. Es responsable de la captación de compuestos circulantes en la sangre por parte del hígado, incluido MTX, y, por tanto, de su metabolismo y excreción biliar. Numerosos polimorfismos en *SLCO1B1* han sido relacionados con la toxicidad de fármacos. El alelo T de *SLCO1B1* rs11045879 ha sido relacionado con un aclaramiento elevado de MTX, con niveles plasmáticos reducidos y con un riesgo elevado de efectos adversos como la toxicidad gastrointestinal (3). Actualmente, es posible definir tres fenotipos para *SLCO1B1* mediante el genotipado de SNPs: de función normal, de función reducida y de función lenta. En función del fenotipo, se recomienda el ajuste de dosis de determinados fármacos para reducir el riesgo de toxicidad; por ejemplo, se debe prescribir una dosis reducida de simvastatina, hipolipemiente, u otra estatina (por ejemplo, pravastatina) a pacientes con los fenotipos de función reducida o lenta (4). Es de esperar, por tanto, que el fenotipo de *SLCO1B1* se relacione a variabilidad farmacocinética o de seguridad de MTX más que variantes aisladas.

trahidrofolato, de tiamina monofosfato y de agentes antifolato, como el MTX, que transporta de forma activa al interior celular. Su polimorfismo genético ha sido asociado a variabilidad en la respuesta a MTX. El alelo T del polimorfismo *SLC19A1* rs1051266 se asocia a una mayor eficacia en pacientes que reciben MTX para el tratamiento de la artritis reumatoide en comparación con los portadores del alelo C, asociados a una peor respuesta al tratamiento (5, 6).

► ***MTHFR* (Metilentetrahidrofolato reductasa)**

La metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*), codificada por el gen *MTHFR*, es la enzima que cataliza la conversión del 5,10-metilentetrahidrofolato (5,10-mTHF) a 5-metiltetrahidrofolato (5-mTHF), reacción limitante del ciclo del grupo metilo. El primero es necesario para la síntesis de DNA (convierte al dUMP en dTMP en la síntesis de novo de la timidina). El segundo es necesario para convertir a la homocisteína (un aminoácido tóxico) en metionina. Un polimorfismo en *MTHFR*, rs1801133, ha sido relacionado con variabilidad en la toxicidad, eficacia y dosificación de MTX. En concreto, el alelo A ha sido relacionado con peor respuesta al tratamiento con MTX, concentraciones plasmáticas elevadas, riesgo de toxicidad elevado, necesidad de dosis inferiores de MTX y mayor riesgo de deficiencia de folato en comparación con el alelo G. Esta asociación presenta un nivel de evidencia moderado-alto (2A). Este polimorfismo ha sido asociado también a variabilidad en la eficacia del cisplatino y carboplatino con un nivel de evidencia similar.

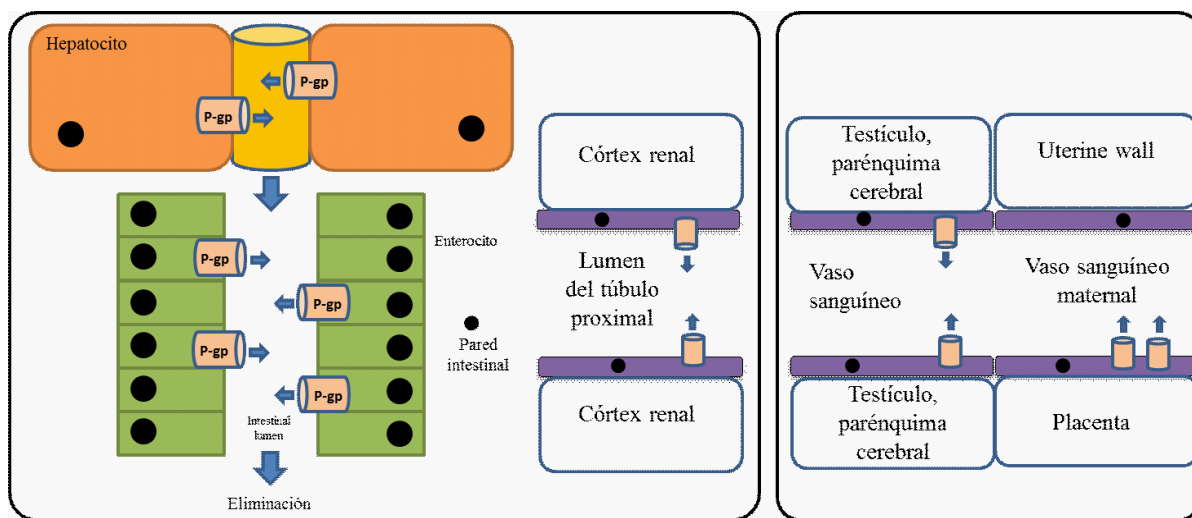


Figura 2. Papel de la Glicoproteína P en la farmacocinética de MTX.

► ***SLCO1B1* (Polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1).**

El gen *SLCO1B1* (del inglés solute carrier organic anion transporter family member 1B1) codifica para el polipéptido

► ***SLC19A1* (Transportador de solutos, familia 19, miembro 1).**

El transportador de folato 1, codificado por el gen *SLC19A1*, es un transportador bidireccional de 5-metil-te-

► ***MTRR* (metionina sintasa reductasa).**

La metionina es un aminoácido esencial requerido para la síntesis de proteínas y el metabolismo de un solo carbono. Su síntesis es catalizada por

la enzima metionina sintasa (MS). La MS se inactiva por la oxidación de su cofactor de cobalamina. La MS reductasa (MSR) regenera la MS mediante metilación reductora. El gen que codifica para esta enzima es *MTRR*. El MTX reduce los niveles de THF intracelular, reduciendo la síntesis de metionina. El alelo G de *MTRR* rs1801394 ha sido asociado a una mejor respuesta al tratamiento con MTX y a un mayor riesgo de toxicidad (mucositis oral) (7).

► **TYMS (timidilato sintasa).**

La timidilato sintasa cataliza la reacción de metilación de deoxiuridilato (dUMP) a deoxitimidilato (dTMP), necesario para la replicación y reparación del ADN. MTX ejerce su mecanismo de acción, entre otros, inhibiendo TYMS. La variante rs45445694 define el número de copias de un fragmento de 28 pb del gen, pudiendo haber dos (alelo *2R) o tres copias (alelo *3R). El genotipo *3R/*3R se ha relacionado con

una supervivencia libre de eventos menor en comparación con los genotipos *2R/*3R y *2R/*2R en pacientes con leucemia-linfoma linfoblástico de precursores tratada con MTX (8).

► **ATIC (Proteína bifuncional de biosíntesis de purinas).**

Algunos polimorfismos en *ATIC*, el gen que codifica para la proteína bifuncional de biosíntesis de purinas, *PURH*, han sido asociados a variabilidad en la respuesta al tratamiento con MTX. Los pacientes con el alelo T para *ATIC* rs4673993 han sido relacionados con una peor respuesta al tratamiento de la artritis reumatoide con MTX (9).

Recomendaciones clínicas para el ajuste de dosis

En la actualidad, no existe ninguna guía terapéutica que recomiende ajustar la dosis de MTX con base en ningún genotipo de los descritos anteriormen-

te. Algunos autores sugieren la necesidad de ajustar la dosis en función de los mismos, aunque no se ha alcanzado un consenso al respecto (10). La Red Nacional Francesa de Farmacogenética (RNPGx) indica que el genotipado de polimorfismos en *MTHFR* y *SLCO1B1*, entre otros, podría ser de utilidad para ajustar la dosis de MTX en pacientes con cáncer (fuente: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166202781>). Sin embargo, son necesarios más estudios que validen su utilidad en la práctica clínica para lograr su implementación en la misma. La farmacogenética de MTX es poligénica y es probable que las herramientas predictivas de su farmacocinética, seguridad y eficacia que se desarrollen en el futuro sean multifactoriales, incluyendo varios de los genes y variantes descritas en este artículo.

REFERENCIAS

1. Zgheib, N. K. et al. Genetic polymorphisms in candidate genes predict increased toxicity with methotrexate therapy in Lebanese children with acute lymphoblastic leukemia: Pharmacogenetics and Genomics 1 (2014).doi:10.1097/FPC.000000000000069
2. Suthandiram, S. et al. Effect of polymorphisms within methotrexate pathway genes on methotrexate toxicity and plasma levels in adults with hematological malignancies. Pharmacogenomics 15, 1479–1494 (2014).
3. Martínez, D. et al. Endogenous Metabolites-Mediated Communication Between OAT1/OAT3 and OATP1B1 May Explain the Association Between *SLCO1B1* SNPs and Methotrexate Toxicity. Clinical Pharmacology & Therapeutics 104, 687–698 (2018).
4. Ramsey, L. B. et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for *SLCO1B1* and Simvastatin-Induced Myopathy: 2014 Update. Clin Pharmacol Ther 96, 423–428 (2014).
5. Hayashi, H. et al. Genetic polymorphisms in folate pathway enzymes as a possible marker for predicting the outcome of methotrexate therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. J Clin Pharm Ther 34, 355–361 (2009).
6. Dervieux, T. et al. Pharmacogenetic and metabolite measurements are associated with clinical status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: results of a multicentred cross sectional observational study. Ann Rheum Dis 64, 1180–1185 (2005).
7. Gutierrez-Camino, Á. et al. Involvement of miRNA polymorphism in mucositis development in childhood acute lymphoblastic leukemia treatment. Pharmacogenomics 19, 1403–1412 (2018).
8. Krajcinovic, M., Costea, I., Primeau, M., Dulucq, S. & Moghrabi, A. Combining several polymorphisms of thymidylate synthase gene for pharmacogenetic analysis. The Pharmacogenomics Journal 5, 374–380 (2005).
9. Lee, Y. C. et al. Investigation of candidate polymorphisms and disease activity in rheumatoid arthritis patients on methotrexate. Rheumatology 48, 613–617 (2009).
10. López-Rodríguez, R. et al. Evaluation of a clinical pharmacogenetics model to predict methotrexate response in patients with rheumatoid arthritis. The Pharmacogenomics Journal 18, 539–545 (2018).

"Varios organismos internacionales recomiendan la genotipación para CYP2C19 antes de empezar el tratamiento con clopidogrel en la práctica clínica diaria".



*"Siponimod está contraindicado en pacientes con genotipo CYP2C9*3/*3 (0,3-0,4% de la población caucásica)".*

"Los pacientes con insuficiencia cardíaca que mantienen la digoxinemia en 0,5-0,9 ng/mL presentan una reducción de la mortalidad".

VACUNAS COVID-19

Vacunas frente a la COVID-19: conclusiones de la evaluación del riesgo de miocarditis/pericarditis

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

Referencia: MUH (FV), 11/2021

- **Tras la evaluación detallada de los datos disponibles, el PRAC ha concluido que pueden aparecer muy raramente cuadros de miocarditis y/o pericarditis tras la administración de las vacunas de ARNm, Comirnaty (Pfizer) y Spikevax (Moderna)**
- **Estos cuadros se presentan principalmente en hombres jóvenes, después de la segunda dosis de estas vacunas y en los 14 días siguientes a la vacunación. La evolución es similar a los cuadros de miocarditis y pericarditis que aparecen por otras causas, generalmente de buena evolución**
- **La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que consideren la posibilidad de miocarditis y/o pericarditis ante la aparición de síntomas sugestivos para su adecuado diagnóstico y tratamiento y que informen a las personas que reciban estas vacunas sobre los síntomas indicativos de miocarditis/pericarditis**
- **También recomienda a los ciudadanos que acudan al médico si en los días siguientes a recibir la vacuna Comirnaty o Spikevax apareciese dificultad para respirar, palpitaciones que pueden acompañarse de ritmo cardíaco irregular y dolor en el pecho, para una valoración adecuada**

Como continuación de la nota de seguridad MUH (FV), 9/2021 de 11 de junio, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa sobre las conclusiones de la evaluación realizada por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) de la posible aparición de miocarditis y pericarditis después de la vacunación con algunas de las vacunas disponibles frente a la COVID-19.

El PRAC ha concluido que tras la administración de las vacunas Comirnaty (BioNtech/Pfizer) y Spikevax (Moderna) puede presentarse muy raramente miocarditis y/o pericarditis. Estas patologías se presentan habitualmente en la población general, frecuentemente se relacionan con infecciones previas o con enfermedades inmunes. Su frecuencia de aparición en la población europea se ha estimado en 1 a 10 casos al año por cada 100.000 habitantes. La incidencia de miocarditis y pericarditis en España, estimada a través de los datos del Programa BIFAP, es de 11 casos anuales por cada 100.000 habitantes. En esta revisión se ha analizado toda la información disponible, incluyendo los casos notificados en el Espacio Económico Europeo (EEE) y los datos procedentes de la notificación en otros países.

Hasta el 31 de mayo de 2021, se han notificado en el EEE 145 casos de miocarditis y 138 casos de pericarditis en personas vacunadas con Comirnaty, así como 19 casos de miocarditis y

19 casos de pericarditis tras la vacunación con Spikevax. En 5 de los casos notificados el paciente falleció; todos ellos correspondieron a personas de edad avanzada o con enfermedades concomitantes. En esta misma fecha se habían administrado en el EEE 177 y 20 millones de dosis de Comirnaty y Spikevax, respectivamente.

Los casos aparecen fundamentalmente dentro de los 14 días siguientes a la vacunación, más frecuentemente después de la segunda dosis y en hombres jóvenes. La información disponible indica que el curso clínico es similar al observado habitualmente en la población por cualquier otra causa, mejorando con reposo y tratamiento farmacológico.

En este momento, no se ha establecido relación causal de miocarditis o pericarditis con las otras dos vacunas disponibles (COVID-19 Vaccine Janssen y Vaxzevria).

El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) ha registrado hasta el 4 de julio de 2021, 49 notificaciones de miocarditis o pericarditis tras la administración de Comirnaty y 12 tras la administración de Spikevax. En la mayoría de ellas los pacientes se habían recuperado o estaban en recuperación en el momento de la notificación al SEFV-H. En un caso notificado el paciente falleció, tratándose de un paciente mayor de 60 años que presentaba causas alternativas que se han asociado con la aparición de miocarditis. A esa

misma fecha, se habían administrado en España más de 30 millones de dosis de Comirnaty y aproximadamente 4 millones de dosis de Spikevax.

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

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

Las fichas técnicas y prospectos de estas dos vacunas se actualizarán para reflejar esta información y se continuará vigilando estrechamente este asunto para todas las vacunas frente a la COVID-19. La AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante sobre este asunto.

La Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME) está elaborando unas recomendaciones para orientar acerca del diagnóstico y manejo de estos casos, que estarán disponibles en el siguiente enlace: recomendaciones FACME sobre COVID-19.

Información para profesionales sanitarios

- Muy raramente pueden presentarse miocarditis o pericarditis tras la administración de las vacunas frente a COVID-19 de ARNm (Comirnaty, Spikevax), principalmente en hombres jóvenes en los 14 días siguientes de recibir la segunda dosis.
- Se recomienda informar a las personas vacunadas sobre los posibles síntomas que pudiesen aparecer. En caso de identificar un posible caso de miocarditis o pericarditis, consultar con un cardiólogo sobre el manejo y tratamiento más adecuado.

go sobre el manejo y tratamiento más adecuado.

- Se recomienda notificar cualquier sospecha de miocarditis/pericarditis en relación temporal con la administración de la vacuna.

Información para ciudadanos

- Después de la administración de las vacunas Comirnaty (BioNtech/Pfizer) o Spikevax (Moderna) puede aparecer, con una probabilidad muy baja, miocarditis (inflamación del músculo cardíaco) y pericarditis (inflamación de la membrana que rodea el corazón),

mayoritariamente en hombres jóvenes, después de la segunda dosis de estas vacunas y durante los 14 días posteriores a la vacunación.

- La miocarditis y pericarditis son enfermedades que se presentan con cierta frecuencia en la población independientemente de la vacunación y su curso es habitualmente benigno.
- Acuda al médico para una valoración clínica si en los días siguientes a recibir la vacuna apareciese dificultad para respirar, palpitaciones que pueden acompañarse de ritmo cardíaco irregular y dolor en el pecho.

Vacuna frente a la COVID-19 de Janssen y riesgo de síndrome de fuga capilar

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 12 de julio de 2021

Referencia: MUH (FV), 12/2021

- **Se han notificado tres casos de síndrome de fuga capilar (SFC) en los primeros días después de la vacunación con la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen, en el contexto de 18 millones de personas vacunadas a nivel mundial. Dos de estos pacientes fallecieron, uno de ellos con antecedentes de SFC**
- **La vacuna frente a la COVID-19 de Janssen se contraindica en personas que han presentado previamente episodios de SFC**
- **Se recomienda a los profesionales sanitarios vigilar la posible aparición de signos o síntomas de SFC, como edema periférico, aumento muy rápido de peso, hipotensión severa, hipoalbuminemia, hemoconcentración; es importante asimismo explicar a los vacunados que deben solicitar atención médica inmediata en caso de que tales síntomas aparezcan**

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha evaluado los casos notificados síndrome de fuga capilar, ocurridos después de la administración de la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen.

Hasta el 21 de junio se han notificado tres casos de SFC tras la vacunación con la vacuna frente a COVID-19 de Janssen; en dos de ellos el paciente falleció. Uno de estos pacientes tenía antecedentes personales de SFC idiopático y otro tenía antecedentes de infección por el virus SARS-Cov-2 (test positivo en fecha desconocida). La sintomatología de los pacientes apareció inmediatamente después de vacunación, dentro de los dos días siguientes a la misma. A esta misma fecha, 21 de junio, se han vacunado más de 18 millones de personas con esta vacuna en todo el mundo.

El PRAC ha concluido que, aunque la evidencia basada en estos tres casos es insuficiente para establecer una

relación causal definitiva con la vacuna, el hecho de que en un paciente con SFC sistémico reaparecieran los síntomas inmediatamente después de la vacunación con desenlace mortal, indica que no se puede descartar que la vacuna pueda jugar algún papel en la aparición de esta sintomatología. Por ello, ha recomendado contraindicar la administración de la vacuna frente a COVID-19 de Janssen en pacientes con antecedentes de SFC.

Este posible riesgo ya se había identificado con la vacuna Vaxzevria (ver nota de seguridad de la AEMPS MUH(FV) 08/2021).

El SFC es un trastorno grave y muy poco frecuente, caracterizado por un aumento de la permeabilidad capilar que permite la fuga de fluidos y proteínas desde el sistema circulatorio al espacio intersticial pudiendo dar lugar a shock y edema masivo. Puede cursar con edema, hipoproteinemia, hiponatremia, hipotensión, disnea y aumento de peso. Puede ser idiopático o secundario a otras patologías como

las infecciones virales, se han descrito casos en la literatura que relacionan su aparición con la infección por el virus SARS-Cov-2.

Se recomienda a los profesionales sanitarios estar alerta ante la aparición de síntomas sugestivos de SFC en pacientes recientemente vacunados con la Vacuna frente a la COVID-19 de Janssen, como son edema periférico, aumento muy rápido de peso; hipotensión severa, hipoalbuminemia, hemoconcentración.

El balance beneficio/riesgo de esta vacuna se mantiene favorable considerando su eficacia y la baja frecuencia de aparición de estos cuadros. La ficha técnica y el prospecto se actualizarán para reflejar esta nueva información. La AEMPS comunicará cualquier información relevante sobre este asunto.

Información para profesionales sanitarios

- Se han notificado algunos casos de SFC en los días siguientes a la

vacunación con la vacuna frente a COVID-19 de Janssen, algunos con desenlace mortal.

- Se contraindica la administración de la vacuna de Janssen en personas que tengan antecedentes personales de SFC.
- Se recomienda a los profesionales sanitarios vigilar la posible aparición de signos o síntomas de SFC, como edema periférico, aumento muy rápido de peso, hipotensión severa, hipoalbuminemia, hemoconcentración; y explicar a los vacunados que deben solicitar atención médica inmediata en caso

de que tales síntomas aparezcan, especialmente en personas con antecedentes. Los pacientes que sufren un episodio agudo de SFC pueden requerir ingreso hospitalario y terapia de apoyo intensiva.

Información para la ciudadanía

- Se han notificado algunos casos de un síndrome, muy poco frecuente pero grave, llamado síndrome de fuga capilar, en los primeros días tras la administración de la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen.

- Si usted ha presentado este síndrome alguna vez a lo largo de su vida no debe vacunarse con la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen.
- Los principales síntomas son: hinchazón (edema) fundamentalmente de brazos y/o piernas; aumento muy rápido de peso (de un día para otro, incluso en horas); desmayos (ya que baja mucho la tensión arterial).
- Si en los primeros días tras la vacunación con esta vacuna nota que aparecen estos síntomas solicite atención médica inmediata.

Vacuna frente a la COVID-19 de Janssen y riesgo de síndrome de Guillain-Barré

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

Referencia: MUH (FV), 13/2021

- **Se ha identificado el síndrome de Guillain-Barré (SGB) como una posible reacción adversa muy rara asociada a la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen**
- **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 la información disponible sobre el riesgo de aparición de síndrome de Guillain-Barré (SGB) después de la administración de la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen, 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 que puede resultar en dolor y/o adormecimiento, inicialmente de las extremidades, debilidad muscular y dificultad para la deambulación; en casos muy severos puede progresar a parálisis. La mayoría de los pacientes se recuperan de los síntomas.

El PRAC ha concluido que una relación causal entre la administración de esta vacuna y la aparición de SGB es posible. De acuerdo con esto, se incluirá en la ficha técnica y en el prospecto

de esta vacuna como una posible reacción adversa de frecuencia de aparición muy rara.

Hasta el 30 de junio se han notificado a nivel mundial 108 casos de SGB tras la administración de esta vacuna, uno de ellos con desenlace mortal, en el contexto de más de 21 millones de personas vacunadas (de ellos, a fecha 27 de junio, se han notificado 15 en el Espacio Económico Europeo, con 7 millones de personas vacunadas). En España se han registrado tres casos de SGB confirmados hasta el 11 de julio, con cerca de 1,5 millones de dosis administradas.

Aunque la frecuencia de los casos notificados después de la administración de la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen es muy baja, se recomienda a los profesionales sanitarios estar alerta ante la posible aparición de síntomas o signos relacionados con el SGB, dada la gravedad de esta enfermedad, para obtener un diagnóstico y tratamiento lo más rápidos posible.

El balance beneficio-riesgo de la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen se mantiene favorable, considerando su eficacia y la baja frecuencia de aparición de estos cuadros.

Este asunto de seguridad se encuentra actualmente en evaluación para la vacuna Vaxzevria (AstraZeneca), en cuya ficha técnica se ha incluido recientemente una advertencia para profesionales sanitarios, ya que se han notificado algunos casos que se encuentran en evaluación. La AEMPS informará de sus conclusiones.

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

Información para profesionales sanitarios

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

- Se recomienda a los profesionales sanitarios vigilar la posible aparición 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 busque asistencia médica inmediata en el caso de que estos aparecieran.

Información para la ciudadanía

- En personas que han recibido la vacuna frente a la COVID-19 de

Janssen, 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, para caminar o mantenerse en pie; debilidad en las extremidades o en la cara; dolor y hormigueo en extremidades y dificultades para el control intestinal o de la vejiga urinaria.

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

FARMACOVIGILANCIA

Xeljanz (tofacitinib): nuevas precauciones de uso

Nota informativa de la AEMPS publicada el 5 de julio de 2021

Referencia: MUH (FV), 10/2021

- **Los resultados preliminares del estudio ORAL Surveillance (A3921133) muestran un incremento en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma) en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los tratados con un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNFi)**
- **Los pacientes mayores de 65 años, pacientes fumadores o exfumadores y aquellos con factores de riesgo cardiovascular adicionales o para el desarrollo de neoplasias, no deberán recibir tratamiento con tofacitinib a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica disponible**

Tofacitinib es un inhibidor de la Janus quinasa (JAK) que está indicado para el tratamiento de (consultar la ficha técnica de Xeljanz para información detallada):

- Artritis reumatoide activa de moderada a grave o artritis psoriásica activa en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.
- Colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha evaluado los resultados preliminares del estudio ORAL Surveillance (A3921133) presentados tras su finalización (el informe final del estudio se espera para finales del próximo mes de agosto). El estudio A3921133 es un ensayo clínico aleatorizado, de no in-

ferioridad, controlado con tratamiento activo, para evaluar la seguridad de tofacitinib con dos dosis (5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día) frente a un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNFi) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad o mayores que tuvieran al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (definidos en el protocolo del estudio como ser fumador actual, tener hipertensión, lipoproteínas de alta densidad (HDL) <40 mg/dl, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz, artritis reumatoide extraarticular). El objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad cardiovascular y de malignidad de tofacitinib en comparación con TNFi.

Los resultados preliminares indican un incremento en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores (en particular, infarto agudo de miocardio no fatal) y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma, CPNM), particularmente cáncer de pulmón, en los pacientes tratados con tofacitinib en las dos

pautas de dosificación utilizadas en comparación con los tratados con un inhibidor del TNF-alfa.

Previamente, en 2019, se introdujeron restricciones de uso en base a la evaluación de resultados intermedios de este estudio (ver nota de seguridad de la AEMPS MUH(FV) 18/2019).

• Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (incluyendo infarto de miocardio)

Los resultados del estudio indican un aumento del riesgo de infarto de miocardio con desenlace no fatal en los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg o con ambas dosis de tofacitinib en comparación con los tratados con TNFi [(HR (95%) tofacitinib 5 mg vs TNFi: 2,32 (1,02; 5,30) y HR (95%) ambas dosis de tofacitinib vs TNFi: 2,20 (1,02; 4,75)]. Los datos sobre este incremento de riesgo son mayores y más patentes en pacientes de 65 años de edad o mayores para todos los grupos de tratamiento frente a TNFi (se pueden ver los datos concretos en el anexo de esta nota informativa).

• **Neoplasias malignas excluyendo CPNM (incluyendo cáncer de pulmón y linfoma)**

Estos resultados muestran un aumento de la tasa de incidencia de neoplasias malignas, en particular de cáncer de pulmón, en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los tratados con inhibidores del TNF-alfa. También se observan tasas de incidencia mayores, aunque no estadísticamente significativas, para el desarrollo de linfoma, riesgo ya conocido e incluido en la ficha técnica del medicamento (se pueden ver los datos concretos en el anexo de esta nota informativa en la página web de la AEMPS).

Se han analizado los factores de riesgo de los pacientes que presentaron infarto de miocardio y neoplasia maligna:

- Infarto de miocardio (fatal y no fatal): edad igual o superior a 65 años, sexo masculino, tabaquismo actual o pasado, antecedentes

de diabetes mellitus o enfermedad coronaria.

- Neoplasias malignas excluyendo CPNM: edad igual o superior a 65 años, tabaquismo actual o pasado.

En base a estos resultados se ha establecido que los pacientes mayores de 65 años, pacientes fumadores o exfumadores y aquellos que presenten factores de riesgo cardiovascular adicionales o para el desarrollo de neoplasias, no deben recibir tratamiento con tofacitinib a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica.

La ficha técnica y el prospecto, así como el material sobre prevención de riesgos (material informativo sobre seguridad) de tofacitinib, se actualizarán para incluir esta nueva información.

Información para los profesionales sanitarios

- **Los resultados preliminares tras la finalización del estudio clínico Oral Surveillance (A3921133),**

que incluyó 4.362 pacientes, muestran un incremento del riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores y de neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los tratados con un TNFi.

- **Los pacientes mayores de 65 años, pacientes fumadores o exfumadores y aquellos que presenten factores de riesgo cardiovascular adicionales o para el desarrollo de neoplasias, no deberán recibir tratamiento con tofacitinib a menos que no pueda utilizarse otra alternativa terapéutica.**

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.

Gliolan (ácido 5-aminolevulínico, 5-ALA): Qué hacer en caso de que se retrase la cirugía e información sobre la fluorescencia en gliomas de bajo grado

Gliolan (5-ALA) está indicado en adultos, para la visualización de tejidos malignos durante la cirugía del glioma maligno (de grados III y IV de la OMS). El 5-ALA es un profármaco que se metaboliza intracelularmente para formar la molécula fluorescente PPIX.

Como se describe en la ficha técnica del producto, las concentraciones plasmáticas máximas de PPIX se alcanzan cuatro horas después de la administración oral de 5-ALA HCl a una dosis de 20 mg/kg de peso corporal. Las concentraciones plasmáticas de PPIX disminuyen rápidamente durante las 20 horas siguientes y dejan de ser detectables 48 horas después de la administración. A la dosis oral recomendada de 20 mg/kg de peso corporal, los cocientes de fluorescencia entre el tumor y el cerebro normal son generalmente altos y ofrecen un lúcido contraste para la percepción visual del tejido tumoral

bajo luz azul-violeta durante un mínimo de 9 horas.

Es posible que tras la administración de 5-ALA a un paciente, su cirugía programada tuviese que retrasarse o aplazarse. Como se desconoce por cuánto tiempo persiste una fluorescencia útil en las células tumorales más allá de los límites definidos de contraste lúcido, si la cirugía tuviese que posponerse 12 horas o más, se deberá reprogramar para el día siguiente o para más adelante. En esos casos, se puede tomar otra dosis de este medicamento 2-4 horas antes de la anestesia. Sin embargo, se debe evitar volver a administrar 5-ALA en el mismo día, ya que no se dispone de datos sobre la seguridad de la administración de una dosis repetida, ni sobre la especificidad de la fluorescencia al repetir la administración durante el mismo día.

Se recuerda a los neurocirujanos la posibilidad de que pueden darse resultados falsos negativos y falsos positivos con el uso de 5-ALA en la visualización intraoperatoria del glioma maligno, esto es:

- Por una parte, puede detectarse fluorescencia en metástasis, inflamación, infecciones del SNC (absceso micótico o bacteriano), linfoma, cambios reactivos o tejido necrótico, lo cual no indica la presencia de células de glioma.
- Por otra parte, en pacientes con glioma, la presencia de tejido no fluorescente en el campo quirúrgico no excluye la presencia de tumor en la zona de infiltración con baja densidad.



"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."

ERRORES DE MEDICACION

Acenocumarol (Sintron®)

Características del error

Hemos tenido conocimiento, durante el periodo del 1 al 24 septiembre de 2018, de 18 errores de medicación, que han sido notificados por diferentes unidades funcionales de gestión de riesgos, con medicamentos anti-trombóticos. En dos casos hubo consecuencias para el paciente por sobredosificación del tratamiento. Los casos fueron los siguientes:

1. Paciente de 64 años, en tratamiento anticoagulante oral con Sintrom® 4 mg que presenta sobredosificación continuada presentando un INR de 8, por administración incorrecta de las pautas indicadas.
2. Paciente en tratamiento anticoagulante oral con Sintrom®, se va de vacaciones y allí no comprueban que el paciente no tiene la misma pauta del año anterior. Casi doblan la pauta semanal (de 5.5 a 8,5 mg). En el siguiente control el paciente presenta INR de 8. Necesitó acu-

dir a urgencias del hospital local donde pautan Vit. K.

Recomendaciones

- Informar al paciente y/o al cuidador principal, de la pauta actualizada del tratamiento anticoagulante y comprobar que lo ha entendido, así como hacerle ver la importancia de mantener el INR dentro del rango adecuado para pacientes anticoagulados y así evitar consecuencias que pueden ser graves.

Reenvasado de medicamentos

Medicamento implicado

Giotrif 30 MG y 40 mg comprimidos recubiertos con película 28 comprimidos (p.a: afatinib)

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria, de un error de medicación durante el reenvasado del medicamento en el Hospital. Durante el proceso de reenvasado, por error, se utilizó el mismo principio activo pero con mayor concentración. Como consecuencia se produjo un aumento de la toxicidad en el paciente. El caso fue el siguiente:

Paciente al que dispensan 2 cajas de GIOTRIF® 30 mg (56 comprimidos) y 10 unidades reenvasadas adicionales. La paciente, mientras está tomando los comprimidos reenvasados, se percató de que le está au-

mentando la toxicidad (diarrea, aftas bucales y daños en las uñas). Tras la administración de 7 comprimidos, se da cuenta de que las unidades reenvasadas son realmente comprimidos de 40 mg que están reenvasados como si fuesen unidades de 30 mg.

Tal y como se recomienda en uno de los Criterios esenciales del Cuestionario de autoevaluación de la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos en los hospitales (Adaptación del ISMP Medication Safety Self Assessment for Hospitals, por el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos -ISMP-Espana-) del Ministerio de Sanidad y Consumo: En los puntos más vulnerables del sistema se utilizan procedimientos de doble chequeo independiente o procedimientos automatizados de verificación, para detectar y corregir los errores graves antes de que afecten al paciente.

Los medicamentos reenvasados en dosis unitarias se chequean doblemente de manera independiente por otro profesional sanitario diferente al que ha efectuado el reenvasado y se confirman (p. ej. con las iniciales) antes de almacenar/dispensar los productos.

Recomendaciones:

- Seguir el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) establecido, en el Hospital, para la actividad de reenvasado, donde se incluye el doble chequeo independiente como medida para evitar errores de medicación.
- Comprobar, antes de la entrega al paciente, que el contenido del reenvasado coincide con el resto de envases que se dispensan al mismo.



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

"No se recomienda el reemplazo rutinario de catéteres venosos periféricos cada 72-96 horas".

CASO CLÍNICO

La protección de la vacuna de Pfizer disminuye después de 6 meses

Ana CASAJÚS REY, Diana María CAMPODÓNICO

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Tras medio año de vacunación, la vacuna de Pfizer contra la enfermedad producida por COVID-19 continúa ofreciendo una fuerte protección contra la enfermedad grave y hospitalizaciones producidas por el virus, pero parece que, pasados seis meses, la protección contra el mismo disminuye, según un nuevo estudio.

El informe que se ha sacado el 28 de Julio del estudio en el que se incluyeron 45.000 pacientes de todas partes del mundo, sugiere una tendencia a la disminución gradual en la eficacia de la vacuna durante 6 meses después de una pauta de vacunación completa con dos dosis de la vacuna de Pfizer. El estudio encontró que la efectividad de la vacuna cayó de un 96% a un 84%.

Una tercera dosis de refuerzo de la vacuna Pfizer aumenta los niveles de anticuerpos neutralizantes contra la variante Delta en más de cinco veces en comparación con los niveles después de una segunda dosis en personas de 18 a 55 años, según muestran nuevos datos de Pfizer.

La respuesta inmunitaria a la tercera dosis parece incluso más sólida, más de 11 veces mayor que la respuesta a la segunda dosis, entre las personas de 65 a 85 años. La compañía señaló que esto podría significar un aumento estimado de 100 veces en la protección contra la variante Delta después de una tercera dosis. Estos nuevos hallazgos se describen en un informe de ganancias del segundo trimestre de 2021 de Pfizer, que señala que los datos se enviarán para su publicación en una revista médica. No obstante, los datos provienen de un número relativamente pequeño de personas estudiadas. Había 11 personas en el grupo de 18 a 55 años y 12 personas en la cohorte de 65 a 85 años.

Estos datos preliminares son muy alentadores a medida que la variante Delta continúa expandiéndose.

La disponibilidad de una tercera dosis de cualquiera de las vacunas COVID-19 actuales requeriría enmendar la autorización de uso de emergencia de la Food and Drug Administration

(FDA) u otorgar el estado de aprobación total de la FDA a la vacuna.

La posibilidad de una autorización o aprobación de una tercera dosis no ha estado libre de controversias. Cuando Pfizer anunció sus intenciones de solicitar la autorización de la FDA de una dosis de refuerzo el 8 de julio, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, la FDA y los Institutos Nacionales de Salud se apresuraron a emitir una declaración conjunta diciendo que decidirían cuándo era el momento correcto para que los pacientes tengan una tercera inmunización. Se administrará una dosis de refuerzo siempre y cuando la ciencia demuestre que es necesarias.

Además, la Organización Mundial de la Salud dijo en una conferencia de prensa el 12 de julio que los países ricos deberían priorizar el intercambio de suministros de vacunas COVID-19 con otros países necesitados en todo el mundo antes de asignar dosis para una inyección de refuerzo de sus propios residentes.

Referencias:

McNamara D. (2021, July 28). Pfizer Vaccine Protection Wanes After 6 Months: Study. <https://www.medscape.com/viewarticle/955601>

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



**Hospital Universitario
de La Princesa**