

PriME-PGx: iniciativa multidisciplinar para la implementación de la farmacogenética del Hospital Universitario de la Princesa

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

- Riesgos de la hipotensión ortostática

ARTÍCULO

- PriME-PGx: iniciativa multidisciplinar para la implementación de la farmacogenética del Hospital Universitario de La Princesa

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

- ¿Pueden los antibióticos sustituir a la cirugía en el tratamiento de la apendicitis?

VACUNAS COVID-19

- 13º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas
- Uso de la vacuna durante el embarazo y la lactancia
- ¿Existe un mayor riesgo de reacciones alérgicas graves con las presentaciones de las vacunas que contienen trometamol?
- ¿Se pueden producir alteraciones del ciclo menstrual después de la vacunación frente a la COVID-19?

FARMACOVIGILANCIA

- Soluciones de hidroxietil-almidón: recomendación de suspensión de comercialización
- Donepezil: riesgo de prolongación del intervalo QTc y torsades de pointes
- Estradiol/nomegestrol: riesgo de tromboembolismo venoso, interacción con glecaprevir/pibrentasvir y angioedema
- Guanfacina: ideación suicida y agresión

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Amlodipino-alopurinol
- Retirada de lorazepam
- Anectine: medicamentos alto riesgo y carro de parada
- Errores de medicación con origen en el almacenamiento incorrecto de los medicamentos

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
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
Paula Soria Chacartegui
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

Riesgos de la hipotensión ortostática

Como cada noche, una mujer de 32 años toma un comprimido de labetalol al acostarse. De madrugada la despierta el llanto de su niño. Se levanta precipitadamente, se pone rápidamente la bata y a tientas se dirige a la habitación del niño, que estaba separada de la suya por unos peldaños. Cuando los bajaba, siente un vahído, se mareaba y cae por la escalera, haciéndose múltiples heridas.

Un segundo caso clínico: un paciente de 37 años padece un cuadro de depresión con insomnio, anorexia, pérdida de peso, de memoria y de su capacidad de concentración, con disminución de la libido y del sentimiento de autoestima. Tras la evaluación psiquiátrica se le prescriben dosis crecientes de imipramina, que toma al acostarse. Dos días después de tomar la dosis de 150 mg, cuando preparaba su barco para salir a navegar, se encontraba arrodillado; seguidamente, se incorporó bruscamente y anduvo unos pasos; de repente sintió un mareo, cayendo por la borda hasta el muelle, unos 2 metros de altura. Se fracturó la séptima vértebra cervical.

Desde hace 18 años, yo mismo (76 años) tomo antihipertensivos para mantener mi elevada presión arterial en cifras normales. Tengo desde hace años una insuficiencia renal crónica grado 4 y he estado tomando enalapril (20 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg) una vez al día. Como también tengo una historia de varios episodios de fibrilación auricular, sobre esa pauta el médico añadió carvedilol. Inicé el tratamiento con 6,25 mg al día que incrementé a 12,5 mg. Una mañana, viendo que mi presión arterial seguía alta, subí a 25 mg el carvedilol. Dos horas después, fui al supermercado y cuando esperaba en caja para pagar pedí a la cajera una silla pues sentía que me desvanecía. Caí al suelo con un síncope y cuando desperté me encontraba en una ambulancia del SAMUR, en donde me reanimaron; avisaron a casa y un hijo mío pagó la compra en el supermercado y me llevó a casa.

Después de este incidente, disminuí la dosis de carvedilol a 12,5 mg. Aun así, hace unas semanas salí a pasear por las afueras de Alpedrete. Subiendo una pendiente, sentí un mareo súbito y me desplomé sobre un banco de piedra. Afortunadamente, no llegué a perder el conocimiento del todo, pero sí que me hice unos rasguños en las piernas. Eliminé por completo el carvedilol, incrementé la dosis de enalapril a 30 mg/día y mantuve la dosis de hidroclorotiazida en 12,5 mg/día. En estas semanas, he mantenido la presión arterial a niveles razonables de 140/80 mmHg aunque mi pulso basal está en 80-85 ppm.

Pienso ahora, retrospectivamente, en la posibilidad de que los pacientes jóvenes que mencionaba antes, y yo mismo, hubiéramos sufrido estos episodios de síncope conduciendo un coche, una compleja maquinaria o en altamar, caso del joven que cayó por la borda desde su barco al muelle. Las consecuencias podrían haber sido catastróficas. Y todo porque no cuidamos las pautas terapéuticas de cualquier medicación, pero particularmente, en el caso que nos ocupa, las de la medicación antihipertensiva.

Cualquier fármaco que mitigue la función del arco reflejo vasorregulador tiene el potencial de producir un episodio de hipotensión ortostática. Hoy disponemos de un verdadero arsenal farmacoterápico para tratar la hipertensión arterial. Pero antaño, sí que se utilizaban fármacos que bloqueaban la actividad simpática a nivel central (clonidina, α -metildopa), ganglionar (hexametonio, succinilcolina), a nivel presináptico (reserpina, guanetidina, guanfacina) o postsináptico (bloqueantes de receptores alfa-adrenérgicos tipo fentolamina o los más selectivos α_1 -adrenérgicos prazosina). Curiosamente, muchos pacientes que toman un bloqueante α_1 selectivo para su hipertrofia benigna de próstata pueden también sufrir hipotensión ortostática. Por supuesto, la sufren también los que toman antidepresivos tricíclicos tipo imipramina o amitriptilina, pues estos fármacos bloquean los receptores α . Pero postsinápticamente, los beta-bloqueantes pueden contribuir asimismo al desencadenamiento de un episodio de hipotensión ortostática; con más riesgo si, además, tienen un efecto vasodilatador por bloquear los receptores α -adrenérgicos, caso del labetalol que tomaba la paciente del caso clínico primero o el carvedilol, que tomaba yo: frenar el

corazón (bloqueo β_1) y producir vasodilatación (bloqueo α_1 vascular) es exponer al paciente a un riesgo innecesario de hipotensión ortostática. Es fácil de entender.

Al pasar de decúbito supino a bipedestación la fuerza de la gravedad tiende a acumular la sangre en los grandes vasos periféricos de capacitancia; para bombear la sangre en sentido cefálico hace falta poner en marcha el simpático, que se activa cuando los barorreceptores perciben la más mínima caída de la presión arterial. Así, la noradrenalina liberada localmente desde las terminaciones nerviosa simpáticas produce taquicardia (activación de los receptores β_1 del nodo sinoauricular) y aumento de la fuerza de contracción (receptores β_1 del músculo cardíaco); y también, periféricamente, la noradrenalina produce vasoconstricción (activación de los receptores α_1 de la pared vascular). Interrumpamos estos efectos cardíacos y vasculares con el carvedilol o el labetalol y sumergiremos al paciente en el traumático riesgo del síncope por hipotensión postural.

Cabe preguntarse, entonces, si en la práctica clínica diaria se elige adecuadamente la medicación antihipertensiva. Salvando los problemas del bloqueo presináptico de la neurotransmisión simpática y del bloqueo postsináptico de los receptores α y β , disponemos de una gran variedad de medicaciones que controlan la hipertensión arterial eficazmente. Por ejemplo, los inhibidores de renina (aliskirén), inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina mencionados (enalapril, captopril, lisinopril), los bloqueantes de los receptores de angiotensina II (losartán, candesartán), los bloqueantes de los canales de calcio L, también conocidos como calcio-antagonistas (verapamilo, diltiazem, nifedipino, amlodipino) y los diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida). A ellos hay que añadir otras medicaciones más recientes y otras aún emergentes.

A veces, quizás más frecuentemente de lo que creemos, el paciente acude a consulta relatando síntomas debidos a la polimedicación. Ello es particularmente frecuente en pacientes añosos.

Me decía un amigo, excelente internista, que muchos pacientes sedados, que sufren mareos, náuseas o astenia, y que no pueden salir a la calle, mejoran eliminando algunas medicaciones que incluso, aunque con distintos nombres, actúan sobre la misma diana farmacoterápica. Una buena anamnesis farmacológica, que se practica poco, puede detectar el problema y resolverlo con cambios de medicación o ajustes de pautas terapéuticas ya prescritas. Al establecer una pauta terapéutica debemos pensar en el fármaco, pero también en el "primum non nocere" hipocrático. Sobre todo, si dicha pauta va dirigida al paciente hipertenso.

Antonio GARCÍA GARCÍA

Médico y Catedrático emérito de la Universidad Autónoma de Madrid
 Presidente de la Fundación Teófilo Hernando

ARTÍCULO

PriME-PGx: iniciativa multidisciplinar para la implementación de la farmacogenética del Hospital Universitario de La Princesa

Pablo ZUBIAUR, Gina MEJÍA ABRIL, Marcos NAVARES GÓMEZ, Gonzalo VILLAPALOS GARCÍA, Paula SORIA CHACARTEGUI, Diana CAMPODÓNICO, Ana CASAJÚS REY, Antía GÓMEZ FERNÁNDEZ, Raúl PARRA GARCÉS, Jesús NOVALBOS, Francisco ABAD SANTOS.

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto Teófilo Hernando, Universidad Autónoma de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa.

La Unidad de Farmacogenética del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa empezó su actividad investigadora en el año 2000 y en el año 2006 se recibieron las primeras muestras para genotipado con fines asistenciales. En ese momento, el grado de implementación de la disciplina en la práctica clínica habitual era despreciable a nivel nacional, aunque algunas instituciones estadounidenses o escandinavas ya realizaban pruebas farmacogenéticas asistenciales rutinariamente. Aunque para entonces ya habíamos publicado varios artículos de investigación sobre farmacogenética, todavía no se ofrecía ninguna prueba de genotipado asistencial.

A lo largo de los años se han ido incorporando varias determinaciones farmacogenéticas para la actividad

asistencial, que se recogen por orden cronológico:

- 2006: El primer gen que se incluyó en la cartera de servicios fue *TPMT* para ajustar la dosis de tiopurinas (azatioprina o mercaptopurina) para evitar toxicidad en pacientes con enfermedades autoinmunes o leucemia. Desde 2019 también se genotipa *NUDT15* para mejorar la predicción del riesgo de toxicidad por tiopurinas.
- 2008: *HLA-B* para la prescripción de abacavir en pacientes con infección por VIH; los pacientes portadores de *HLA-B5701* no pueden recibir abacavir por el alto riesgo de toxicidad.
- 2011: *IFNL3* (también conocido como *IL-28B*) para autorizar la prescripción de boceprevir o tela-

previr asociados a interferón pegilado y ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica; los pacientes portadores de una mutación en el rs12979860 tienen una probabilidad baja de conseguir una respuesta viral sostenida con interferón pegilado y ribavirina, por lo que se permitía la combinación de boceprevir o telaprevir. No obstante, esta prueba apenas se utiliza desde que se dispone de nuevos antivirales de acción directa que no requieren la administración de interferón y consiguen una respuesta viral sostenida mayor del 90% (2014).

- 2013: *CYP2C19* para la prescripción de clopidogrel; como el clopidogrel es un profármaco que se convierte al metabolito activo gracias al enzima CYP2C19, los

pacientes portadores de mutaciones que no codifican para enzimas activas no van a responder a este fármaco y deben recibir otros antiagregantes como ticagrelor o prasugrel. Aunque la mayor parte de las evidencias van dirigidas a pacientes con patología coronaria a los que se les realiza una angioplastia percutánea con o sin stent, en nuestro centro se genotipan principalmente los pacientes de radiología neurointervencionista.

- 2015: *DPYD* para la prescripción de fluoropirimidinas (5-fluorouracilo, capecitabina y tegafur) en pacientes con cáncer de colon o mama; los pacientes portadores de mutaciones inactivantes deben recibir dosis más bajas para evitar el riesgo de toxicidad grave. En los primeros años el número de pacientes analizados era muy bajo, pero en mayo de 2020 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó una recomendación de genotipado que se ha asociado a un incremento muy importante en el número de determinaciones.
- 2015: *CYP2D6* para ayudar en la prescripción de antidepresivos, antipsicóticos, codeína y tramadol; la dosis se debe ajustar de acuerdo al fenotipo metabolizador (lento, intermedio, normal o ultrarrápido).
- 2020: *CYP2C9* para los pacientes que van a recibir siponimod para esclerosis múltiple secundaria pro-

gresiva; la ficha técnica de este medicamento indica que se debe genotipar antes de iniciar el tratamiento y reducir la dosis en los portadores de un alelo *CYP2C9**3 y está contraindicado en los sujetos homocigotos *3/*3.

Desde 2006 hasta 2019, el análisis de estos genes se realizaba manualmente para los alelos más relevantes de cada gen que permiten la correcta inferencia del fenotipo farmacogenético. La técnica empleada principalmente era la PCR a tiempo real en termocicladores de baja capacidad: de 1 a 50 muestras, 1-5 variaciones de un único nucleótido (SNP). Sin embargo, desde 2019, el genotipado se realiza en una plataforma de genotipado de rendimiento medio-alto (QuantStudio 12k Flex- Open Array), que se basa en el genotipado en chip o array; este chip se actualiza anualmente y contiene los genes y polimorfismos clínicamente relevantes de casi todas las guías clínicas del *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG), Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF) y aquellos incluidos en todas las fichas técnicas de fármacos comercializados en España que contengan marcadores farmacogenéticos. El diseño actual del chip contiene 180 SNP en 59 genes, que permite el genotipado de 15-60 muestras por carrera.

En consecuencia, para cada paciente, se obtiene el genotipo de cientos de polimorfismos en decenas de genes

relevantes clínicamente. Éticamente, esto supuso un reto, puesto que se obtiene información significativa más allá del par gen-fármaco solicitado por el médico prescriptor. Al consultar al Comité de Ética Asistencial del Hospital por esta nueva tecnología de genotipado y las implicaciones éticas, se recomendó solicitar un consentimiento informado por escrito para realizar estas determinaciones.



Figura 1. Marca registrada del programa de implementación de la farmacogenética en la práctica clínica en el Hospital Universitario de La Princesa.

Este cambio de tecnología nos llevó a poner en marcha la iniciativa PrIME-PGx (figura 1) para la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica asistencial en nuestro centro. Todo ello ha supuesto un aumento del número de pacientes atendidos, pero sobre todo del número de marcadores clínicamente relevante informados (figura 2).

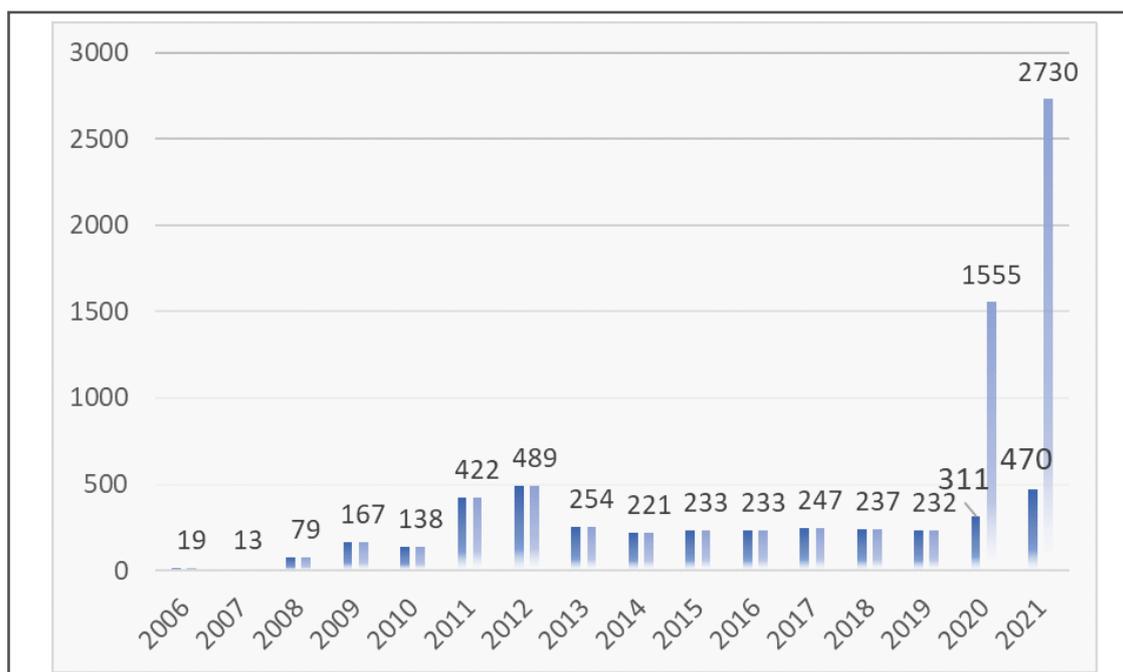


Figura 2. Número de pacientes genotipados por año y marcadores clínicamente relevantes informados

En 2019, además, empezaron a surgir guías clínicas para distintos fármacos, pero con la misma indicación y asociados al mismo gen. Esta complejidad ha ido aumentando con el paso del tiempo, y la Unidad ha ido adaptando su cartera de pruebas con ella. Así, actualmente nuestras determinaciones incluyen 16 genes que afectan a 25 grupos farmacológicos para los que existen guías de práctica clínica (ver tabla 1). No obstante, esta información no estaba siendo transmitida a los médicos responsables del paciente. Se informaba, exclusivamente, del par fármaco-gen solicitado porque un exceso de información podría ser difícil de manejar.

Esta situación impulsó el cambio de modelo de asistencia hasta un modelo de informe basado en perfiles farmacogenéticos adaptados a los servicios de nuestro Hospital (**proyecto PROFILE**) y así hemos preparado informes específicos para las siguientes categorías: perfil de la unidad del dolor (PEUD), cardiovascular (PECA), digestivo (PEDI), infecciosas (PEIF), inmunosupresores (PEIN), neuropsiquiatría (PNSQ), oncología (PEON) y perfil farmacogenético completo (PFC). En cada uno de estos perfiles, se informa de los pares gen-fármaco relevantes para cada servicio/especialidad. Con todo ello se prepara un informe que incluye datos sobre los genes y polimorfismos analizados, resultados del paciente y recomendaciones individualizadas para los fármacos afectados. Este informe se incluye en la historia clínica electrónica del paciente. Además, si el paciente presenta alguna mutación en otros genes que pueda conllevar algún riesgo en el futuro, se incluye una alerta en la historia clínica (HCIS) para avisar al médico prescriptor cuando vaya a prescribir ese medicamento (tabla 2).

Además, para aquellos pacientes de manejo especialmente complejo porque pueda haber varios genes implicados en las recomendaciones, existe una consulta de farmacogenética que pasa la farmacóloga Gina Mejía un día a la semana, donde se cita a los

Tabla 1. Genes incluidos en el array del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa y fármacos para los que existen guías de práctica clínica para mejorar la eficacia o reducir la toxicidad.

Gen	Fármaco
<i>CYP3A5</i>	Tacrolimus
<i>CYP2B6</i>	Efavirenz
<i>CYP2C9</i>	Acenocumarol, warfarina Antiinflamatorios no esteroideos (celecoxib, flurbiprofeno, ibuprofeno, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam) Fenitoína Siponimod Fluvastatina
<i>CYP2C19</i>	Antidepresivos tricíclicos (clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, amitriptilina) Clopidogrel Inhibidores de la bomba de protones (dexlansoprazol, lansoprazol, omeprazol y pantoprazol) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (citalopram, escitalopram, sertralina) Voriconazol
<i>CYP2D6</i>	Antidepresivos tricíclicos (desipramina, nortriptilina) Atomoxetina Codeína, tramadol Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluvoxamina, paroxetina) Ondansetrón, tropisetron Tamoxifeno
<i>TPMT/NUDT15</i>	Azatioprina, mercaptopurina, tioguanina
<i>UGT1A1</i>	Atazanavir Irinotecán
<i>DPYD</i>	Fluorouracilo, capecitabina, tegafur
<i>SLCO1B1</i>	Atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, pitavastatina, rosuvastatina y fluvastatina
<i>HLA-B*57:01 (HCP5)</i>	Abacavir
<i>HLA-A*31:01</i>	Carbamazepina
<i>IFNL3</i>	Peginterferón alfa-2A, peginterferón alfa-2B Ribavirina
<i>VKORC1</i>	Acenocumarol, warfarina
<i>CYP4F2</i>	Acenocumarol, warfarina
<i>ABCG2</i>	Rosuvastatina

Tabla 2. Ejemplos de alertas farmacogenéticas incluidas en la historia clínica del paciente

Tipo de aviso	Genotipo o fenotipo y fármacos
Alergias – contraindicación de la prescripción	<i>CYP2C9</i> metabolizador lento (AS=0) - Siponimod Portador de polimorfismo <i>HLA-B:57:01</i> - Abacavir <i>DPYD</i> metabolizador lento (AS=0) - Fluoropirimidinas
Alertas - modificación de la prescripción	<i>CYP2C9</i> IM Siponimod <i>CYP2C19</i> PM – IM Clopidogrel / Voriconazol <i>CYP2D6</i> PM - UM <i>TPMT/NUDT15</i> metabolizador lento e intermedio <i>SLCO1B1</i> función lenta <i>DPYD</i> metabolizador intermedio <i>UGT1A1</i> metabolizador lento

pacientes para hacerles una historia farmacológica completa y ajustarles el tratamiento de acuerdo a los biomarcadores farmacogenéticos. Habitualmente se trata de pacientes polimedicados, que presentan falta de eficacia, reac-

ciones adversas o riesgo de interacciones. Gracias al genotipado anticipado en poblaciones de riesgo, se puede realizar conciliación de la medicación, promover la adherencia al tratamiento, evaluar posibles interacciones y pro-

porcionar consejo farmacogenético.

Por otro lado, a los voluntarios sanos que participan en ensayos clínicos de bioequivalencia en la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario de La Princesa (UECHUP) se les pide consentimiento informado para participar en estudios farmacogenéticos. En estos estudios, se buscan las relaciones entre marcadores farmacogenéticos y la farmacocinética o seguridad del medicamento administrado. De igual forma, al ser genotipados con la nueva tecnología, se obtenían resultados clínicamente relevantes que podrían ser útiles para el sujeto en un futuro, pero no eran informados. Por este motivo, en la actualidad, la unidad de farmacogenética está promoviendo un proyecto por el cual, a cada voluntario sano que consiente participar en un ensayo clínico de bioequivalencia en la UECHUP, se le proporciona un informe farmacogenético de hallazgos clínicamente relevantes (**proyecto GENOTRIAL**). Es decir, se recogen las recomendaciones clínicas de ajuste de dosis que difieren de la práctica clínica habitual con base en su genotipo o fenotipo en un documento, que se entrega al voluntario sano impreso o por correo electrónico.

Los proyectos PROFILE y GENOTRIAL, sumados a la amplia experiencia investigadora del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa, motivaron la constitución de la iniciativa PriME-PGx. Se trata de una iniciativa muy novedosa a nivel nacional e internacional. A nuestro entender, es el primer proyecto que propone un modelo de asistencia basado en perfiles farmacogenéticos. Del mismo modo, es la primera iniciativa que pretende extender el genotipado en el mundo del ensayo clínico;

cabe destacar que, en ambos casos, son iniciativas orientadas a la implementación de la farmacogenética que no tienen ningún coste para el paciente o voluntario sano.

Además, este proyecto engloba también todas las actividades de investigación que promueve la Unidad de Farmacogenética, con el doctor Pablo Zubiaur como responsable del laboratorio. Debemos reconocer que el desarrollo de la farmacogenética en nuestro centro, tanto a nivel asistencial como de investigación, ha sido posible gracias a la financiación pública conseguida del Instituto de Salud Carlos III (AES=Acción Estratégica de Salud, IMPaCT= Infraestructura de Medicina de Precisión Asociada a la ciencia y la Tecnología) y de la Comisión Europea (Training European Network). Actualmente, estamos desarrollando proyectos de investigación farmacogenética con varios Servicios del Hospital: Cardiología, Dermatología, Digestivo, Enfermedades Infecciosas, Farmacia Hospitalaria, Farmacología Clínica, Hematología, Medicina Interna y Unidad del Dolor. Esta actividad debe ser fomentada porque constituye un claro ejemplo de cómo la investigación traslacional acaba aplicándose al cuidado de los pacientes a nivel asistencial.

También damos apoyo asistencial a otros hospitales de la Comunidad de Madrid (Hospital Central de la Defensa, Hospital Príncipe de Asturias, Hospital del Henares, Hospital Puerta de Hierro, Hospital La Paz) y Castilla y León (Hospital de Burgos) que nos envían muestras

La situación regulatoria de la farmacogenética hoy en día es muy distinta a 2006. Recientemente se han incluido las pruebas farmacogenéticas en la Cartera de Servicios de Sistema Nacional de Salud. Además, la Agencia

Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emite notas informativas que pueden entenderse como de obligado cumplimiento (por ejemplo, el genotipado de *DPYD* previo a la prescripción de fluoropirimidinas) y recoge ya la obligatoriedad del genotipado en la ficha técnica de algunos fármacos (por ejemplo, siponimod y *CYP2C9*). El modelo de asistencia farmacogenética en el Hospital Universitario de La Princesa cumple todas exigencias regulatorias. Sin embargo, en ocasiones, el progreso por parte de este tipo de instituciones es lento, y es frecuente que marcadores farmacogenéticos relevantes no estén todavía incluidos en las fichas técnicas del medicamento, o tal vez lo estén, pero descritos vagamente. Nuestra unidad, además, ofrece pruebas farmacogenéticas asociadas a un nivel de evidencia alto, con soporte en numerosas sociedades nacionales e internacionales.

Finalmente, no debemos olvidar que se trata de un proceso dinámico que va cambiando a medida que se producen avances en la investigación farmacogenética o actualización de las guías internacionales.

Se puede obtener más información en: Zubiaur P, Mejía-Abril G, Navarres-Gómez M, Villapalos-García G, Soria-Chacartegui P, Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, Abad-Santos F. PriME-PGx: La Princesa University Hospital Multidisciplinary Initiative for the Implementation of Pharmacogenetics. *J Clin Med*. 2021 Aug 24;10(17):3772. doi: 10.3390/jcm10173772. PMID: 34501219; PMCID: PMC8432257.



"La incorporación de la farmacogenética a la práctica médica habitual permitirá la optimización del uso de medicamentos, la disminución de reacciones adversas y el aumento de la eficacia, ahorrando sufrimientos al paciente y su entorno familiar, y costes directos e indirectos a los sistemas públicos de salud, contribuyendo así a su sostenibilidad".

ENSAYO CLÍNICO COMENTADO

¿Pueden los antibióticos sustituir a la cirugía en el tratamiento de la apendicitis?

Rafael GARCIA DE LA CRUZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa,
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

CODA Collaborative, Flum DR, Davidson GH, Monsell SE et al. A randomized trial comparing antibiotics with appendectomy for appendicitis. *N Engl J Med.* 2020 Nov 12;383(20):1907-1919.

La apendicectomía ha sido hasta la fecha, el tratamiento de elección para la apendicitis. La pandemia de COVID-19 y la necesidad de priorizar el uso de recursos sanitarios para las patologías de mayor gravedad, han provocado que los cirujanos se replanteen el uso de antibióticos como tratamiento de la apendicitis (1). Los estudios realizados hasta el momento incluían pocos pacientes y los criterios de inclusión eran muy restrictivos y excluían a pacientes con apendicolito, que es un factor obstructivo que produce inflamación en el apéndice y se asocia a mayores tasas de perforación en pacientes con apendicitis (2). Esto ha llevado a la realización de este estudio aleatorizado con criterios de inclusión más amplios y con una mayor muestra de pacientes.

Métodos

Diseño del estudio

El ensayo CODA (Comparison of Outcomes of Antibiotic Drugs and Appendectomy) fue financiado por el Patient-Centered Outcomes Research Institute. Es un ensayo clínico pragmático, aleatorizado, no ciego y de no inferioridad realizado en 25 hospitales relacionados con la Universidad de Washington. Se comparó el tratamiento con antibióticos durante 10 días con la apendicectomía en el tratamiento de la apendicitis.

Se aleatorizaron 1552 adultos, 776 fueron asignados al grupo de antibióticos y 776 al grupo de apendicectomía. Se realizó una aleatorización por bloques de 4, 6 y 8 pacientes que fueron estratificados en base al lugar de reclutamiento y a la presencia o ausencia de apendicolito.

Participantes

Los pacientes debían ser mayores de 18 años que hablasen inglés o español y que acudían a urgencias por una apendicitis diagnosticada por ima-

gen. Aquellos pacientes en los que se sospechaba que tuvieran apendicolito eran incluidos en un subgrupo específico.

Se excluyeron a los pacientes con shock séptico, peritonitis difusa, apendicitis recurrente, evidencia de plastrón apendicular en la imagen, aire o líquido libre en el abdomen, evidencia de neoplasia y absceso amurallado. La presencia de perforación en la imagen no fue un criterio de exclusión. Aquellos pacientes que rechazaban participar en la aleatorización eran invitados a participar en un estudio observacional.

Objetivos

La variable principal a estudio fue el estado de salud en 30 días valorado con la escala European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) que sirve para valorar la calidad de vida. Esta escala nos da unos valores de 0 a 1. Las puntuaciones más altas indican mejor estado de salud y el 0 la muerte (3). Los investigadores de este estudio establecieron un margen de no inferioridad de 0.05 puntos. Los pacientes fueron contactados 24 horas después del alta y se les preguntó por teléfono, correo o email en las semanas 1, 2 y 4 posteriores.

Las variables secundarias incluyen apendicectomía en el grupo que recibió tratamiento con antibióticos en los 90 días tras el tratamiento y la resolución de los síntomas indicada por el paciente. Se realizó un análisis por subgrupos según la presencia o ausencia de apendicolito.

Tratamiento

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria en el grupo de antibióticos o en el de apendicectomía. Los pacientes que recibieron antibióticos eran hospitalizados con una infusión de antibiótico intravenosa (seleccionados de la guía de la Surgical Infection Society and Infectious Disea-

ses Society of America (4)) durante al menos 24 horas, tras lo cual eran dados de alta con tratamiento antibiótico por vía oral durante 10 días. El tipo de cirugía a realizar no fue estandarizado previamente por lo que la mayor parte de los pacientes fueron intervenidos por vía laparoscópica, el resto por cirugía abierta. La toma de analgésicos y de medicación de control del dolor no fue estandarizada en ningún grupo de tratamiento por lo que se usaron de manera indistinta según los criterios de los médicos responsables y de las necesidades de los pacientes.

Análisis estadístico

Se calculó que una muestra de 1552 pacientes era suficiente para obtener significación estadística. El límite de no inferioridad se puso en 0.05 puntos. Se realizó un análisis por intención de tratar modificada de todos aquellos pacientes que habían completado la escala EQ-5D a los 30 días, con un modelo de regresión lineal con indicadores para el grupo de tratamiento, así como para la presencia o ausencia de apendicolito y para el lugar de reclutamiento. El efecto del tratamiento y el intervalo de confianza unilateral del 97.5% fueron analizados con el uso de un margen de no inferioridad de -0.05. No se realizaron cambios para la multiplicidad en el análisis de variables secundarias por lo que deberían ser consideradas exploratorias. Para valorar posibles sesgos de selección se realizó un análisis por protocolo de los resultados de la escala EQ-5D y efectos adversos graves a los 30 días. Se usó una regresión binomial para calcular riesgos relativos en las variables binarias. La regresión de Poisson con errores estándar se usó para calcular ratios para variables discretas y regresión lineal para variables continuas. Se realizó un Kaplan-Meier de incidencia acumulada para describir la incidencia de apendicectomía en el grupo de antibióticos en el total y según la presencia

o ausencia de apendicolito. El análisis se hizo con el programa informático R.

Resultados

Población

El ensayo se realizó desde el 3 de mayo de 2016 hasta el 5 de febrero de 2020. Un total de 8168 pacientes fueron evaluados para participar en el estudio. De los cuales 3987 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión, y de los 4181 que cumplían los criterios de inclusión 2629 no fueron aleatorizados. Las características clínicas y sociodemográficas de estos pacientes fueron similares a los 1552 pacientes que fueron aleatorizados. En un 27% de los pacientes se encontró la presencia de apendicolito por pruebas de imagen. De los pacientes que fueron tratados con antibióticos un 51% de ellos fueron hospitalizados para la administración del tratamiento mientras que un 47% fueron dados de alta de la urgencia. El 96% de los pacientes tratados con apendicectomía fueron a través de cirugía laparoscópica. El tiempo transcurrido desde que fueron aleatorizados hasta que se les dio el alta fue de 1.33 días para el grupo que tomaron antibióticos, y de 1.30 días para el grupo que fueron apendicectomizados (Tabla 1). En 73 de 676 (11%) pacientes del grupo de antibióticos (de los que se disponían datos a los 90 días de seguimiento) se necesitaron al menos una pauta adicional de antibió-

ticos. La adherencia al tratamiento fue de un 90% en el grupo de antibióticos y de un 99% en el grupo de apendicectomía.

Eficacia

Los resultados obtenidos en la variable primaria que era la calidad de vida medida a través de la escala EQ-5D a los 30 días fue de 0.92 ± 0.13 en el grupo que tomaba antibióticos y de 0.91 ± 0.13 en el grupo que fueron apendicectomizados (Tabla 1). Estos hallazgos apoyan que el tratamiento con antibióticos es no inferior al tratamiento con la apendicectomía con una diferencia de 0.01 puntos y un intervalo de confianza al 95% de 0.01 a 0.03 (límite de no inferioridad de 0.05)

En el subgrupo de pacientes con apendicolito los resultados demostraron también la no inferioridad en el tratamiento con antibióticos con respecto a la apendicectomía. Aunque de los pacientes que fueron tratados con antibióticos, la incidencia de apendicectomía a los 90 días fue de un 41% en los pacientes con apendicolito, y de un 25% en pacientes sin apendicolito.

En cuanto a los síntomas a los 7, 14 y 30 días, los resultados en ambos grupos fueron muy similares. Los pacientes que visitaron urgencias tras el tratamiento inicial fueron de un 9% en el grupo de antibióticos y de un 4% en el grupo de apendicectomizados.

Un 24% de los pacientes que tomaron antibióticos fueron hospitalizados (incluyendo los que fueron hospitalizados para una apendicectomía) mientras que solo un 5% de los pacientes apendicectomizados fueron hospitalizados tras el tratamiento por complicaciones como infección en el lugar de la cirugía (Tabla 1).

La media de días de trabajo perdidos fue de 5.26 en el grupo que tomaron antibióticos y de 8.73 en los apendicectomizados. Los cuidadores principales de los pacientes perdieron 1.33 días en el grupo de antibióticos y 2.04 en el grupo de apendicectomía (Tabla 1).

Se identificaron neoplasias en 9 pacientes de los cuales 7 eran apendicectomizados y 2 del grupo que tomaron antibióticos. La edad media de estos pacientes era de 47 ± 17 años.

Seguridad

Los efectos adversos graves se dieron en 4 de cada 100 pacientes del grupo de antibióticos y de 3 de cada 100 en el grupo de apendicectomizados. Los pacientes que recibieron tratamiento con antibióticos sufrieron con más frecuencia drenajes percutáneos y reacciones adversas a antibióticos. La infección por *Clostridium difficile* fue similar en ambos grupos de pacientes.

Dentro del subgrupo de pacientes con apendicolito, las complicaciones en el lugar de la infección fueron mayo-

Tabla 1. Comparación de los resultados obtenidos en los distintos grupos de pacientes según tratamiento recibido y presencia o ausencia de apendicolito.

Variables	Total		No apendicolito		Apendicolito	
	Antibióticos	Cirugía	Antibióticos	Cirugía	Antibióticos	Cirugía
EQ-5D a los 30 días*	0.92 ± 0.13	0.91 ± 0.13	0.92 ± 0.13	0.91 ± 0.13	0.92 ± 0.14	0.92 ± 0.13
% de pacientes con resolución de los síntomas						
- A los 7 días	49	50	53	51	38	46
- A los 14 días	65	64	68	66	57	58
- A los 30 días	68	70	68	71	69	68
Nº de días desde la aleatorización hasta el alta	1.33	1.30	1.11	1.18	1.90	1.63
% de hospitalizaciones en los 90 días tras el tratamiento	24#	5	21#	5	32#	5
Nº días en hospital en los 90 días tras el tratamiento	0.68#	0.15	0.50#	0.12	1.15#	0.24
% de pacientes visitas a urgencias en los 90 días tras el tratamiento	9#	4	9#	5	8#	1
Nº de visitas a urgencias por paciente en los 90 días tras el tratamiento	0.11#	0.04	0.11#	0.05	0.10#	0.01
Nº de días de trabajo perdidos por los pacientes en los 90 días tras el tratamiento	5.26#	8.73	4.97#	8.61	6.14	9.07
Nº de días de trabajo perdidos por los cuidadores en los 90 días tras el tratamiento	1.3#	2.04	1.17#	2.16	1.77	1.69

*Escala EQ-5D de calidad de vida del paciente donde 0 es defunción y 1 mejor estado de salud, el límite de no inferioridad en este ensayo es de 0.05.
Diferencia estadísticamente significativa

res. Presentaron más complicaciones los que recibieron antibióticos en comparación con los apendicectomizados (20.2 vs 3.6 de cada 100), a diferencia de los pacientes sin apendicolito (3.7 vs 3.5 de cada 100).

En pacientes que tomaron antibióticos y luego tuvieron que ser apendicectomizados el porcentaje de perforación fue mayor (32% vs 16%) sobre todo aquellos que presentaban apendicolito (61% vs 24%).

Discusión

En base a los resultados obtenidos a los 30 días por la escala EQ-5D, el tratamiento con antibióticos fue no inferior a la apendicectomía. Aunque un 29% de los pacientes en tratamiento con antibióticos fueron apendicectomizados en los 90 días siguientes al diagnóstico de la enfermedad, sobre todo aquellos pacientes que presentaron apendicolito.

Las complicaciones fueron mayores en el grupo de antibióticos que en el grupo de apendicectomizados, pero estas están atribuidas sobre todo a aquellos pacientes que tenían apendicolito.

La resolución de los síntomas al cabo de una semana fue similar en ambos grupos. Cerca de la mitad de los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico, no fueron hospitalizados para recibir el tratamiento. Los pacientes que tomaron antibióticos y sus cuidadores perdieron menos días de trabajo que los pacientes que fueron apendicectomizados, aunque las visitas a urgencias y las hospitalizaciones posteriores fueron más frecuentes en

el grupo que tomaron antibióticos.

Las neoplasias que no se pudieron ver porque los pacientes no fueron apendicectomizados es una variable importante. Aunque a casi todos los pacientes se les hizo un TC, todos aquellos en los que se evidenciaba una masa en la imagen eran excluidos del ensayo.

El ensayo CODA incluyó pacientes con apendicitis más severas que los estudios previos ya que se incluyeron aquellos pacientes que presentaron apendicolito. Los pacientes con apendicolito fueron asignados a un subgrupo ya que se asocia a mayor riesgo. El amplio criterio de inclusión de este ensayo puede explicar las diferencias encontradas con ensayos previos como el APPAC, donde solo se incluyeron 350 pacientes de los cuales solo un 30% tenían apendicitis y en donde hubo un porcentaje menor de complicaciones (solo un 16% de los pacientes del grupo de antibióticos fueron apendicectomizados en los 90 días) (5). La severidad de la enfermedad, relacionada sobre todo con la presencia de apendicolito, puede explicar la mayor frecuencia de drenajes percutáneos y de abscesos que se daban en los pacientes en tratamiento con antibiótico. En el ensayo CODA la mayoría de las cirugías se realizaron por vía laparoscópica y los pacientes recibían el tratamiento antibiótico en urgencias; mientras que en el APPAC los cirujanos hacían cirugías abiertas y los pacientes se quedaban ingresados para recibir el tratamiento antibiótico. Esto puede explicar la existencia de mayor número de días de ingreso y de complicaciones que presentaron los pa-

cientes del ensayo APPAC. En ambos ensayos se demuestra que los días de trabajo perdidos fue menor en el grupo que fueron tratados con antibióticos.

Este ensayo tiene varias limitaciones ya que incluye un seguimiento de tan sólo 90 días, lo que infraestima las complicaciones que pueden aparecer a largo plazo. El hecho de que solo hayan podido ser aleatorizados un 30% de los pacientes con apendicitis puede haber afectado a la validez externa del estudio. Actualmente, se está llevando a cabo un estudio de cohortes que incluye aproximadamente a 500 pacientes que eligieron ellos mismos el tratamiento que iban a recibir (1).

En el grupo de pacientes que fueron tratados con antibióticos, 7 de cada 10 evitaron la cirugía y muchos fueron tratados de manera ambulatoria. Perdieron menos días de trabajo ellos y sus cuidadores. Mientras que aquellos que presentaban apendicolito tuvieron mayores complicaciones.

Los resultados obtenidos por el ensayo CODA ofrecen nuevos datos en el tratamiento de la apendicitis. Sin embargo, los hallazgos encontrados sugieren que el tratamiento de la apendicitis debe ser individualizado según las características del paciente y de la enfermedad evitando la elección del tratamiento según criterios socioeconómicos, que pueden afectar a países donde la cobertura sanitaria depende en gran medida del estatus económico de cada individuo. A pesar de esto, el tratamiento con antibióticos parece ser una alternativa eficaz en situaciones de emergencia sanitaria como la vivida recientemente con la pandemia de COVID-19 (6).

REFERENCIAS

1. CODA Collaborative, Flum DR, Davidson GH, Monsell SE, Shapiro NI, Odom SR, Sanchez SE, Drake FT, Fischkoff K, Johnson J, Patton JH, Evans H, Cuschieri J, Sabbatini AK, Faine BA, Skeete DA, Liang MK, Sohn V, McGrane K, Kutcher ME, Chung B, Carter DW, Ayoung-Chee P, Chiang W, Rushing A, Steinberg S, Foster CS, Schaetzel SM, Price TP, Mandell KA, Ferrigno L, Salzberg M, DeUgarte DA, Kaji AH, Moran GJ, Saltzman D, Alam HB, Park PK, Kao LS, Thompson CM, Self WH, Yu JT, Wiebusch A, Winchell RJ, Clark S, Krishnasadan A, Fannon E, Lavalley DC, Comstock BA, Bizzell B, Heagerty PJ, Kessler LG, Talan DA. A randomized trial comparing antibiotics with appendectomy for appendicitis. *N Engl J Med.* 2020 Nov 12;383(20):1907-19.
2. Wang N, Lin X, Zhang S, Shen W, Wu X. Apendicolito: factor explícito que ocasiona apendicitis complicada en la niñez. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):102-8.
3. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria* 2001; 28(6): 425-9.
4. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010 Jun 15; 50(2): 133-64.
5. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Tuominen R, Hurme S, Virtanen J, Mecklin JP, Sand J, Jartti A, Rinta-Kiikka I, Grönroos JM. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Jun 16;313(23):2340-8.
6. Jacobs D. Antibiotics for appendicitis - proceed with caution. *N Engl J Med.* 2020 Nov 12;383(20):1985-6.



"Los hospitales públicos que realizan más investigación son más eficientes".

VACUNAS COVID-19

13º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19

Informe de la AEMPS publicado con fecha 23 de febrero de 2022

- En este informe se actualiza la información sobre los siguientes asuntos de seguridad:
- Se proporciona información sobre el inicio de una nueva evaluación del riesgo de trastornos menstruales con las vacunas de ARNm Comirnaty y Spikevax tras la publicación de algunos estudios al respecto.
- Se incluye información sobre las notificaciones de acontecimientos adversos en España en niños y tras la administración de terceras dosis.
- Hasta el 6 de febrero de 2022, se han administrado en España 97.044.262 dosis de vacunas frente a la COVID-19, habiéndose registrado 60.030 notificaciones de acontecimientos adversos. Los acontecimientos notificados con más frecuencia siguen siendo los trastornos generales (fiebre y dolor en la zona de vacunación), del sistema nervioso (cefalea y mareos) y del sistema musculoesquelético (mialgia y artralgia).
- La AEMPS seguirá analizando los datos disponibles y proporcionando cualquier nueva información relevante que pudiera surgir sobre la seguridad de estas vacunas.

Este informe tiene el objetivo de comunicar a profesionales sanitarios y a la ciudadanía información periódica sobre las nuevas reacciones que se identifican para cada vacuna tras la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia y los casos notificados en España de acontecimientos adversos tras la vacunación, poniéndolos en contexto con las dosis administradas de cada vacuna. No se incluye en estos informes la actualización de los casos notificados de las reacciones adversas ya conocidas. La información actualizada de estas reacciones adversas se incluye en la ficha técnica y el prospecto de cada una de las vacunas.

Las vacunas Vaxzevria y COVID-19 Vaccine Janssen tienen un uso marginal actualmente en España sin haberse recibido prácticamente nuevas notificaciones en el SEFV en este periodo. No obstante, estos informes irán incluyendo las nuevas reacciones adversas que se identifiquen para estas vacunas tras la evaluación de los datos de seguridad disponibles por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC).

Dosis de vacunas administradas

Desde el inicio de la campaña de vacunación hasta el día 6 de febrero de 2022, se han administrado en España 97.044.262 dosis de vacunas frente a la COVID-19, que corresponden a un total de 40.892.067 personas. El 65% de las dosis administradas correspondieron a Comirnaty, el 23% a Spikevax (antes COVID-19 Vaccine Moderna), el 10% a Vaxzevria (antes COVID-19

Vaccine AstraZeneca) y el 2% a COVID-19 Vaccine Janssen (fuente: Registro de Vacunación, Ministerio de Sanidad). En nuestro país, actualmente se administran las vacunas Comirnaty y Spikevax.

Notificaciones de acontecimientos adversos registradas en España

Los datos que se presentan recogen las notificaciones recibidas en España de acontecimientos adversos ocurridos tras la vacunación frente a la COVID-19, y no se pueden considerar reacciones adversas debidas a la vacuna hasta que no se confirme una relación causal con su administración.

Hasta el 6 de febrero, se han registrado en la base de datos FEDRA un total de 60.030 notificaciones de acontecimientos adversos, lo que correspondería a 62 notificaciones por cada 100.000 dosis administradas. El 70% han sido comunicadas por profesionales sanitarios y el 30% por la ciudadanía. La mayoría de las notificaciones corresponden a mujeres (74%) y a personas de entre 18 y 65 años (87%).

De las 60.030 notificaciones de acontecimientos adversos, 11.873 fueron consideradas graves, entendiéndose como tal, cualquier acontecimiento adverso que requiera o prolongue la hospitalización, dé lugar a una discapacidad significativa o persistente o malformación congénita, ponga en peligro la vida o resulte mortal, así como cualquier otra condición que se considere clínicamente significativa. Debe tenerse en cuenta que la notifica-

ción de los acontecimientos adversos graves y su registro es prioritaria frente a los considerados no graves.

De las 11.873 notificaciones de acontecimientos adversos consideradas graves recibidas hasta el 6 de febrero, 400 presentaron un desenlace mortal. Como se ha indicado anteriormente, estos acontecimientos no pueden considerarse relacionados con las vacunas por el mero hecho de notificarse. En la gran mayoría de los casos notificados en los que consta información sobre los antecedentes médicos y la medicación concomitante, el fallecimiento se puede explicar por la situación clínica previa del paciente y/u otros tratamientos que estuviera tomando y las causas de fallecimiento son diversas, sin presentarse un patrón homogéneo. La vacunación no reduce las muertes por otras causas diferentes a la COVID-19, por lo que durante la campaña de vacunación es esperable que los fallecimientos por otros motivos diferentes sigan ocurriendo, en ocasiones en estrecha asociación temporal con la administración de la vacuna, sin que ello tenga relación con el hecho de haber sido vacunado.

Los casos notificados con desenlace mortal se evalúan continuamente por las agencias de medicamentos de la UE, concretamente a través de la evaluación de los informes mensuales de seguridad que presentan los titulares de la autorización de comercialización (TAC) de las distintas vacunas. Asimismo, se realiza un análisis periódico de los casos notificados de acontecimientos que se consideran de especial in-

terés, para identificar posibles señales que hay que seguir investigando. Para ello, se utilizan modelos matemáticos que indican si se están notificando más acontecimientos de los que cabría esperar, en base a las incidencias basales de determinadas enfermedades calculadas en la población general no vacunada.

RECUERDE:

- ▶ **Los acontecimientos adversos que se notifican no significa que estén relacionados con la vacunación.**
- ▶ **Por tanto, no son reacciones adversas, ni son de utilidad para comparar el perfil de reacciones adversas de las diferentes vacunas.**

Informe completo disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2022-fv/13o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>

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

Tabla 1. Listado de los diez acontecimientos adversos más notificados con Comirnaty

Reacción (PT)	Nº de casos	Porcentaje
Pirexia	10.802	32%
Cefalea	7.487	23%
Mialgia	5.495	17%
Dolor en la zona de vacunación	4.324	13%
Malestar	3.732	11%
Fatiga	2.475	7%
Linfadenopatía	2.279	7%
Náuseas	2.206	7%
Astenia	2.046	6%
Escalofríos	2.028	6%

Tabla 2. Listado de los diez acontecimientos adversos más notificados con Spikevax

Reacción (PT)	Nº de casos	Porcentaje
Pirexia	5.230	44%
Cefalea	2.917	25%
Mialgia	2.233	19%
Dolor en la zona de vacunación	1.773	15%
Malestar	1.561	13%
Escalofríos	914	8%
Fatiga	883	7%
Náuseas	867	7%
Linfadenopatía	682	6%
Astenia	657	6%

Uso de la vacuna durante el embarazo y la lactancia

En base a que la información disponible de mujeres embarazadas vacunadas durante el segundo y tercer trimestre de gestación no muestra efectos negativos en la mujer o en el recién nacido, el PRAC ha recomen-

dado la utilización de las vacunas de ARNm (Comirnaty y Spikevax) durante el embarazo y la lactancia. Aunque la información disponible sobre la vacunación durante el primer trimestre de embarazo es más limitada, no hay

nueva información sobre aumento del riesgo de aborto espontáneo. La ficha técnica y el prospecto de ambas vacunas, se actualizarán para incluir esta información.

¿Existe un mayor riesgo de reacciones alérgicas graves con las presentaciones de las vacunas que contienen trometamol?

El trometamol es un excipiente que se incluye en algunas de las presentaciones de las vacunas frente a la COVID-19. Este excipiente está presente actualmente en la vacuna de Moderna (Spikevax) y en algunas presentaciones de la de BioNTech/Pfizer (Comirnaty). También se puede encontrar en otros medicamentos. La alergia a trometamol es muy rara y actualmente no existe evidencia de que las reacciones alérgicas que se pueden presentar tras la vacunación sean debidas a este excipiente.

De hecho, la tasa de notificación de reacciones alérgicas graves registra-

das en España no difiere entre los vacunados con Comirnaty (presentación sin trometamol) y los vacunados con Spikevax (contiene trometamol), oscilando en ambos casos entre 1 y 2 casos por 100.000 dosis administradas.

Por tanto, las vacunas frente a la COVID-19 solo están contraindicadas en aquellas personas que han sufrido reacciones alérgicas previas a la vacuna o tienen alergia conocida y contrastada a alguno de sus excipientes. Los pacientes con algún otro tipo de alergia no tienen más contraindicaciones que la población general. La vacunación no está contraindicada en personas con

alergias alimentarias, a medicamentos, animales, insectos, alérgenos del ambiente o látex.

La AEMPS recomienda no administrar la vacuna a aquellos pacientes que hayan presentado una reacción alérgica clínicamente relevante (anafilaxia, angioedema, urticaria generalizada, manifestaciones respiratorias como asma o rinitis) tras recibir una dosis previa de la misma vacuna y derivar al paciente a un servicio de alergología para estudio.

¿Se pueden producir alteraciones del ciclo menstrual después de la vacunación frente a la COVID-19?

Los trastornos menstruales, como alteraciones que afectan a la cantidad de sangrado y la duración del ciclo, fueron objeto de evaluación por parte de las agencias de medicamentos europeas a lo largo del segundo semestre de 2021 (véanse los informes 8, 9 y 10 de farmacovigilancia). En dicha evaluación se revisó toda la información disponible en ese momento a nivel europeo y mundial, para cada una de las vacunas autorizadas en la UE.

Los datos disponibles hasta ese momento no apoyaban la hipótesis de una posible relación causal de estos trastornos con las vacunas frente a la COVID-19 autorizadas. Tampoco se detectó un patrón común determinado en el perfil de los problemas identifica-

dos ni de las pacientes y la frecuencia observada de estos trastornos en los casos notificados no superaba la frecuencia esperada en la población general de mujeres sin vacunar.

En general los ciclos menstruales de una mujer a lo largo de su vida son muy variables en cuanto a la intensidad y la duración y dependen de muchos factores. Incluso existen otras enfermedades y medicamentos que podrían estar presentes en la mujer en el momento de la aparición de dichos trastornos, que actúan sobre los mismos mecanismos fisiológicos que regulan el proceso de la menstruación y causan síntomas similares y que, por tanto, podrían ser la causa de estos trastornos.

Posteriormente se han dado a conocer los resultados de algunos estudios realizados (algunos aún sin publicar) que apuntan a cambios leves y transitorios en la menstruación tras la vacunación, aunque los propios autores reconocen la calidad limitada en la obtención de la información. Tras conocerse estos estudios y para valorar de forma más exhaustiva y poner en contexto toda la información generada, se ha iniciado, por parte de las autoridades reguladoras europeas, una nueva evaluación de la posible relación entre los trastornos menstruales y las vacunas Comirnaty y Spikevax.

FARMACOVIGILANCIA

Soluciones de hidroxietil-almidón: recomendación de suspensión de comercialización

*Recomendaciones del Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC)
publicada el 11 de febrero de 2022
Referencia: MUH (FV), 1/2022*

- **Tras la evaluación de los datos más recientes de utilización de los medicamentos que contienen hidroxietil-almidón en diversos países europeos, se ha concluido que siguen utilizándose en grupos de pacientes en los que el riesgo supera su beneficio**
- **Por ello, el PRAC ha recomendado la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos con hidroxietil-almidón en la Unión Europea (UE)**
- **Esta recomendación deberá ser ratificada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh) del que forman parte todas las agencias de medicamentos de la UE y, en su caso por la Comisión Europea**
- **Hasta que la decisión de suspensión de comercialización no sea efectiva, se recuerda la importancia de utilizar estos medicamentos de acuerdo a las condiciones autorizadas, especificadas en sus fichas técnicas**

Hidroxietil-almidón (HEA)¹ es un expansor plasmático coloidal, autorizado para el tratamiento de la hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento solo con cristaloides no se considere suficiente. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha venido informando sobre las conclusiones de las revisiones europeas del balance beneficio/riesgo de HEA. En 2013 se introdujeron restricciones en sus condiciones de uso autorizadas, debido al incremento de riesgo de insuficiencia renal y de mortalidad en determinados

pacientes (ver notas informativas MUH (FV) 18/2013 y MUH (FV) 29/2013).

En el año 2018 (ver notas informativas MUH (FV) 1/2018 y MUH (FV) 12/2018), como resultado de una nueva revisión, el uso de soluciones de HEA se restringió a aquellos hospitales y centros sanitarios validados según un programa de acceso controlado (ver nota informativa MUH (FV) 4/2019).

Adicionalmente, se introdujeron más advertencias en la información de estos medicamentos para recordar a los

profesionales sanitarios que no deben utilizarse en pacientes en estado crítico, con sepsis o en pacientes con daño renal. También se estableció que los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) de las soluciones de HEA realizaran un estudio para evaluar el uso de HEA y el cumplimiento de las condiciones de uso autorizadas.

El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) ha revisado ahora los resultados de este estudio realizado en varios países eu-

ropeos. Los resultados muestran que las soluciones de HEA tienen un uso relevante en situaciones en las que su administración está contraindicada.

El comité ha concluido que las restricciones introducidas en 2018 no han garantizado suficientemente que estos medicamentos se utilicen de forma segura, y que se siguen utilizando en determinados grupos de pacientes en los que se ha demostrado un daño grave.

Dado que el cumplimiento del conjunto de medidas acordadas en 2018 era una condición para el uso seguro de las soluciones de HEA y los resultados del estudio muestran que esto no ha sucedido, ya no se considera que los beneficios de estos medicamentos superen sus riesgos, por lo que se ha recomendado la suspensión de la autorización de comercialización en la UE.

El PRAC también ha valorado de nuevo posibles medidas adicionales de minimización de riesgos pero ha concluido que no hay otras medidas viables que se puedan considerar suficientes para proteger a los pacientes.

La recomendación del PRAC se hará llegar al Grupo Europeo de Coordinación para el Reconocimiento Mutuo y Procedimientos Descentralizados

(CMDh) para su ratificación en su próxima reunión en febrero de 2022.

La AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante sobre este asunto.

Recomendaciones para los profesionales sanitarios

Hasta que la decisión del PRAC sea ratificada, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas para las soluciones de HEA, recogidas en sus fichas técnicas, en particular:

- ▶ No utilizar soluciones de HEA en pacientes con sepsis, en estado crítico, quemados o con insuficiencia renal, debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y de mayor mortalidad.
- ▶ Utilizar las soluciones de HEA solo en caso de hipovolemia debida a hemorragia aguda siempre que no se considere suficiente el tratamiento únicamente con soluciones de cristaloides, utilizando la menor dosis eficaz posible (inferior a 30 ml/kg/día), durante un máximo de 24 horas y vigilando la función renal durante al menos 90 días.

Información para pacientes

- ▶ Las soluciones de HEA son sustitutos del volumen plasmático que se administran a pacientes que han perdido sangre después de una lesión o cirugía.
- ▶ El PRAC ha recomendado que estos medicamentos se retiren del mercado de la UE en vista de los graves riesgos (daño renal y muerte) en ciertos pacientes (por ejemplo, aquellos que están muy enfermos o que tienen una infección grave generalizada o daño en el riñón) y a la falta de medidas que puedan prevenir adecuadamente estos riesgos.
- ▶ Existen otras opciones de tratamiento disponibles.

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

Donepezil: riesgo de prolongación del intervalo QTc y torsades de pointes

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QTc y de torsades de pointes. Se recomienda precaución en aquellos pacientes con historia personal o familiar de prolongación del intervalo QTc, en pacientes que estén en otros tratamientos que puedan afectar al intervalo QTc, o a pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes (insuficiencia cardíaca descompensada, historia reciente de infarto de miocardio, bradiarritmias) o de altera-

ciones electrolíticas (hipocalemia, hipomagnesemia).

Entre los fármacos que pueden prolongar el intervalo QT se encuentran los antiarrítmicos Clase Ia (quinidina); antiarrítmicos Clase III (amiodarona, sotalol); algunos antidepresivos (citalopram, escitalopram, amitriptilina); otros antipsicóticos (derivados de las fenotiazinas, sertindol, pimozida, ziprasidona), y algunos antibióticos (cla-

ritromicina, eritromicina, levofloxacin, moxifloxacin). Se recomienda en estos casos monitorización del intervalo QTc.

Adicionalmente se ha incluido a la información sobre donepezil los eventos de taquicardia polimórfica ventricular (incluida torsade de pointes), prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y accidentes, incluido caídas.



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

Estradiol/nomegestrol: riesgo de tromboembolismo venoso, interacción con glecaprevir/pibrentasvir y angioedema

Tromboembolismo venoso

La combinación de estradiol/nomegestrol puede conllevar un riesgo de tromboembolismo venoso semejante al observado con los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) con levonorgestrel.

Interacción con glecaprevir/pibrentasvir

En vista de los datos disponibles sobre los riesgos obtenidos a partir de los ensayos clínicos y las publicaciones

médicas, se ha considerado que la interacción farmacológica entre estradiol/acetato de nomegestrol y glecaprevir/pibrentasvir es posible.

En las pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC, por lo que se debe tener especial precaución si se administra esta combinación. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa

de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta de glecaprevir/pibrentasvir.

Angioedema

Los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

Guanfacina: ideación suicida y agresión

La guanfacina es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-2a centrales que disminuye la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular, con el consiguiente efecto antihipertensivo. Está autorizado para el tratamiento del trastorno de déficit de atención hipercinético en niños y adolescentes de 6-17 años, cuando los estimulantes no se puedan utilizar, no sean adecuados o hayan sido ineficaces. No se conoce su mecanismo de acción en esta patología, pero se postula un posible efecto modulador de la señalización de la corteza cerebral y de los ganglios basales. Carece de efectos estimulantes.

Ideación suicida

Se han notificado acontecimientos relacionados con el suicidio (incluyendo ideación suicida, intentos y suicidio consumado) en pacientes tratados con guanfacina. En la mayoría de los casos los pacientes tenían trastornos psiquiátricos subyacentes.

Se recomienda un control de los pacientes para detectar signos o síntomas relacionados con el suicidio, al inicio u optimización de la dosis y tras la suspensión del fármaco. Se debe fomentar que los pacientes y/o cuidadores consulten con su médico ante la

aparición de cualquier pensamiento o sentimiento angustioso.

Agresión

Se ha notificado comportamiento agresivo u hostilidad en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización de guanfacina. Se debe controlar a los pacientes tratados con guanfacina para detectar la aparición de este tipo de comportamiento.

ERRORES DE MEDICACION

Amlodipino-alopurinol

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de un error de medicación originado en la etapa de la administración por el paciente con los medicamentos AMLODIPINO Y ALOPURINOL. El error tuvo como causa los problemas en la interpretación de la prescripción en el informe de alta y tuvo consecuencias en el paciente.

El caso fue el siguiente:

Paciente al que retiran toda su medicación excepto amlodipino. El paciente y familiar lo confunden

con alopurinol (que estaba tomando anteriormente) y lo toma, por error, durante aproximadamente un mes, hasta que se realiza una toma de tensión arterial que resulta muy elevada. La enfermera revisa el botiquín del domicilio del paciente y encuentra alopurinol en vez de amlodipino.

Se había producido una mala interpretación, por parte del familiar y paciente, del informe de alta del hospital y de su medicación con respecto a la que tomaba anteriormente ya que estaba pautado lecardipino en vez de amlodipino causando confusión por la similitud del nombre.

Recomendaciones

- ▶ Es conveniente facilitar al paciente el informe de alta con los detalles de cada medicamento uno a uno, indicando cual se suspende o cual se pauta de nuevo, para evitar confusiones en su administración.
- ▶ Para reforzar la información sobre la medicación prescrita, también se debe facilitar desde el hospital, la nueva hoja de medicación junto al informe de alta hospitalaria.

Retirada de lorazepam

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de un error de medicación originado en la etapa de administración por el paciente con el medicamento LORAZEPAM 5 mg comprimidos debido a la retirada brusca sin tener en cuenta las recomendaciones para dejar su administración. Se produjeron consecuencias en el paciente.

El caso fue el siguiente:

Paciente que llevaba más de 10 años tomando lorazepam 5 mg 1-0-1 por diagnóstico psiquiátrico de angustia, decide, por su cuenta, dejarlo bruscamente. Al cabo de 3 días acude a consulta porque está nervioso, se encuentra fatal, con epigastralgia y nerviosismo. Se explica que el lorazepam 5 mg se debe retirar poco a poco. Se le pauta dosis de retirada.

El prospecto del medicamento indica lo siguiente:

Dependencia

El uso continuado de benzodiazepinas durante algunas semanas, puede llevar a cierta pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos. También puede conducir a una dependencia. Esto último ocurre principalmente, tras la toma de forma ininterrumpida del medicamento durante largo tiempo. Para prevenir al máximo este riesgo deben tenerse en cuenta las instrucciones siguientes:

- **La toma de benzodiazepinas se hará sólo bajo prescripción médica (nunca porque hayan dado resultado en otros pacientes) y nunca aconsejarlas a otras personas.**
- **No aumente en absoluto las dosis prescritas por el médico, ni prolongue el tratamiento más tiempo del recomendado.**

- **Consulte al médico regularmente para que decida si debe continuarse el tratamiento.**
- **La duración del tratamiento debe ser la más corta posible.**
- **La interrupción del tratamiento debe efectuarse de modo gradual, según las instrucciones indicadas por su médico.**

Recomendaciones

- ▶ Informar a los pacientes que están en tratamiento continuado con benzodiazepinas que no deben suspender el tratamiento de forma brusca y que para suspender el tratamiento deben seguir las instrucciones indicadas por su médico.
- ▶ Recordar al paciente la importancia de seguir las recomendaciones indicadas en el prospecto del medicamento.

Anectine: medicamentos alto riesgo y carro de parada

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Hospital de un error de medicación con origen en un almacenamiento equivocado y producido como consecuencia de una concatenación de errores en todo el proceso. El error que tuvo consecuencias de daño grave al paciente, fue el siguiente:

Paciente al que se le administra, por error, Anectine® en lugar de calcitonina. Como consecuencia se produce una parada respiratoria.

Datos a tener en cuenta:

- Anectine® y Calcitonina se presentan en ampollas y ambas deben conservarse en nevera.
- Anectine® (suxametonio) es un medicamento considerado de ALTO RIESGO y del CARRO DE PARADA.

Errores detectados:

1. Anectine se encontraba dentro de la nevera, pero fuera del contenedor identificado como "carro de parada". Casualmente, ese día, se almacenó en la balda interior de la nevera junto a la calcitonina del paciente.
2. Se cogió la calcitonina del lugar donde estaba habitualmente sin verificar la presentación.
3. Se administró Anectine® (medicamento equivocado) sin verificar la presentación.

Adicionalmente se detectaron nuevos errores:

- En el lugar donde debía almacenarse Anectine® se encontraba Etomidato (medicamento que no precisa conservación en nevera).

Recomendaciones:

- ▶ Es muy importante verificar la medicación cuando va a ser administrada al paciente y en cada uno de los eslabones de la cadena de su utilización.
- ▶ Se debe estandarizar y protocolizar el almacenamiento de los medicamentos del carro de paradas y de los botiquines de planta.
- ▶ Se deben realizar revisiones periódicas y/o frecuentes del almacenamiento y conservación de los medicamentos con especial cuidado para los de alto riesgo para evitar confusiones.
- ▶ Tomar conciencia de la importancia de este proceso para evitar errores que pueden ser graves.

Errores de medicación con origen en el almacenamiento incorrecto de los medicamentos

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de diferentes Unidades Funcionales de gestión de Riesgos de varios errores de medicación originados por un almacenamiento inadecuado de los mismos. En algún caso se ha producido daño al paciente.

Los casos fueron los siguientes:

- **Paciente al que se le pauta 1,5 mg de dexametasona. Se coge la ampolla del cajetín de dexametasona pero había una ampolla de dexmedetomidina. Por error, se administra al paciente 150 mcg de dexmedetomidina (10 kg; dosis 15 mcg/kg) en bolo. El paciente inicialmente presenta hipertensión y bradicardia, pos-**

teriormente se normaliza la tensión y la frecuencia cardiaca.

- **Al ir a sacar cloruro potásico (ClK) del cajetín PIXIS nos encontramos 6 ampollas de lidocaina al 1% en su sitio. Ambos son viales de plástico, tan solo cambia el color de la etiqueta.**
- **Paciente ingresado con pauta médica de Tranxilium 5 mg vía oral, si precisa. Al coger el medicamento de la máquina de dispensación (Omnicell), se observa que todos los comprimidos están caducados.**

Recomendaciones

- ▶ Seguir SIEMPRE unas pautas de almacenamiento de los medicamentos, de forma que al estandarizar esta práctica se puedan minimizar los riesgos potenciales. Estas pautas estandarizadas deben incluir tanto el proceso de almacenamiento de la medicación como las características físicas del lugar, así como la manera de colocarlos, conservarlos e identificarlos. También se debe incluir la gestión de caducidades y control de stocks y las personas responsables.

▶ Tener especial precaución con el almacenamiento e identificación de los medicamentos de ALTO RIESGO

- ▶ Insistir siempre en la importancia de la lectura del medicamento previamente a su utilización.

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 Mejia, 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;
raulmiguel.parra@salud.madrid.org
francisco.abad@salud.madrid.org;
mdolores.ochoa@salud.madrid.org



Hospital Universitario
de La Princesa