



## .. ÍNDICE ..

### ► *Biosimilares: impacto económico de su utilización en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.*

Con la colaboración de la Fundación de Investigación Biomédica de la Princesa (FIB) y la Fundación Teófilo Hernando (FTH), Universidad Autónoma de Madrid.



#### EDITORIAL

- Paul Janssen y el haloperidol.

#### ARTICULO

- Biosimilares: impacto económico de su utilización en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

#### COMISIÓN DE COORDINACIÓN ASISTENCIAL

- Seguridad en el uso de las benzodiazepinas.
- Circuito para el control del inicio de Sintrom.

#### ENSAYOS CLÍNICOS

- Utilidad de la medicina de precisión guiada por la farmacogenética en el tratamiento del trastorno depresivo mayor: resultados de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego.

#### FARMACOVIGILANCIA

- Brivudina (Nervinex): está contraindicada su administración junto con antineoplásicos especialmente 5-fluoropirimidinas, debido a la interacción potencialmente mortal.
- Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes de contraste con gadolinio.
- Clozapina: Modificación del programa de seguimiento de los pacientes.
- Posibilidad de administración de una dosis inadecuada de insulina con determinados lotes de las plumas NovoPen® Echo®.

#### SEGURIDAD DEL PACIENTE

- Sociedad Española de Calidad Asistencial
- Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial
- Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología
- Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

#### CASOS FARMACOTERÁPICOS

- Enfermedad inflamatoria intestinal en una consumidora de AINE.



## 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.

## INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad

Cristóbal de los Ríos

Francisco Javier Egea Máiquez

Rafael León Martínez

Samuel Martín Vilchez

Carmen Ovejero Benito

Ana Ruíz Nuño

## ENSAYOS CLÍNICOS

## INDEPENDIENTES

Gina Mejía Abril

Eva Rodríguez Perera

Pedro Gil Divason

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

## COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

## INVESTIGADORES

## PREDOCTORALES:

Anetta Wojnicz

Carmen Belmonte Campillo

Miriam Saiz Rodríguez

## MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Sarahí E. Valdez Acosta

Esperanza González Rojano

Daniel Romero Palacián

María José Hernández Martínez

Martín Daniel Guterman

## TÉCNICO DE LABORATORIO:

María Talegón García

## SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

## DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y

## SECRETARÍA:

María Fagoaga Torija

## SERVICIO DE FARMACIA:

## JEFE DEL SERVICIO:

Alberto Morell Baladrón

## FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda

Amparo Ibáñez Zurriaga

Concepción Martínez Nieto.

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Iciar Cañamares Orbis

## DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga

Infarmex/ITH.

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRIME: Gráficas Maravillas, s.l.

ISSN: 1136-9450.

DEPÓSITO LEGAL: M-4580-1996

PdF se distribuye a médicos y personal sanitario del Hospital Universitario de la Princesa y sus centros de salud.

## CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacología Clínica//

Servicio de Farmacia,

Hospital Universitario de la Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006-Madrid

e-mail: francisco.abad@salud.madrid.org

e-mail: alberto.morell@salud.madrid.org

## DIRECCIÓN EN INTERNET:

[http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354549094969&language=es&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPages%2FHPR1\\_contenidoFinal](http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354549094969&language=es&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPages%2FHPR1_contenidoFinal)

## EDITORIAL

*Paul Janssen y el haloperidol*

El conductor, vestido con un impecable traje oscuro, me esperaba en la sala de llegadas del Aeropuerto de Bruselas. Me invitó a subir en el asiento del copiloto de un lujoso Mercedes y por una autopista iluminada me condujo hasta Beerse, un pueblo de 15.000 habitantes en la provincia de Amberes. La docena de palabras inglesas que durante el trayecto me dirigió, fue para comunicarme que íbamos a la casa de invitados de los laboratorios Janssen. Cuando llegamos, atardecía y nevaba; eran fechas prenavideñas del año 1992. Me recibió una amable señora quien me acomodó en una confortable habitación del primer piso de la casa, que antaño había sido la vivienda del doctor Paul Janssen y su familia, reconvertida en residencia para los científicos que visitábamos el inmenso complejo de laboratorios, oficinas y producción de medicamentos de Janssen Pharmaceutica, ubicada al norte de Bélgica, en Beerse. Me comunicó que a las 19 horas tendría una cena con el doctor Paul Janssen, con su colaborador doctor Marcel Borgés y con el profesor Paul Vanhoutte, un farmacólogo de la Universidad de Lovaina.

Durante la cena, el doctor Paul, que así le llamaban sus colaboradores, nos contó que la comida la habían preparado los estudiantes de una escuela de hostelería que patrocinaba el Laboratorio, y que los camareros que la servían estaban haciendo prácticas. Durante la cena hablamos de farmacología de los canales de calcio que se activan por el voltaje. En mi laboratorio y en el de Vanhoutte se habían hecho experimentos con dos fármacos de Janssen, la flunarizina y la cinnarizina, que se utilizaban para el tratamiento de vértigos, mareos y en la profilaxis de la migraña. Precisamente, el objetivo de mi viaje a Beerse obedecía a la invitación del doctor Paul para que expusiera mis resultados en una conferencia que impartiría al día siguiente en la empresa farmacéutica belga.

Pero aquella noche prenavideña, el doctor Paul Janssen estaba más interesado en tocar el piano, que dominaba con maestría; nos ofreció algunos de los villancicos navideños de varios países incluido España que había recogido, con música y letra, en un voluminoso libro lujosamente encuadernado, que me regaló al final de la memorable velada.

Paul Janssen fue un hombre de excepcional talla científica, con una sorprendente intuición que le llevaría al descubrimiento, con sus centenares de colaboradores, de 80 fármacos que están en uso clínico en distintas enfermedades. Pero el descubrimiento de Janssen que más ha llamado mi atención, por el asombroso impacto social y sanitario que tuvo, fue el haloperidol.

Un apunte sobre la personalidad de Paul Janssen, que he tomado en parte de la monografía que sobre él ha escrito su colaborador Paul Lewi, nos ayudará a entender su extraordinario éxito en el diseño y desarrollo de medicamentos. Sus antepasados eran agricultores, gente decidida y tenaz de los que aprendió cosas como "Nunca debes creer lo que la gente dice o escribe" o "A veces es mejor hacer las cosas de otra manera". Su padre había fundado una pequeña empresa farmacéutica que fabricaba vitaminas y extractos de órganos. Quería que Paul trabajara en la fábrica pero él deseaba llevar a cabo sus propios proyectos, que pasaban por inventar medicamentos sintéticos y definir sus propiedades farmacológicas mediante pruebas sencillas. Por ello, su padre le dio una especie de garaje en la fábrica y puso a su disposición a cuatro personas para que le ayudaran.

En el primer año, Janssen y su pequeño equipo sintetizaron nada menos que 500 nuevos compuestos químicos, siete de los cuales se convertirían con inusitada rapidez en medicamentos. Uno de esos compuestos, el yoduro de isopropamida, se prescribió masivamente para el tratamiento de gastritis y úlcera gastroduodenal, poco después de finalizarse la Segunda Guerra Mundial. Ello condujo a la rápida expansión del laboratorio que organizó de forma horizontal con grupos de trabajo alrededor de científicos competentes. Muchas veces contrataba a alguien porque tenía un talento especial, sin que realmente hubiera una plaza libre. Decía que "el laboratorio debía adaptarse a las habilidades de la gente que había o que venía a nosotros, y no al revés".

No dirigía las cosas desde la oficina, pues pasaba la mayoría del tiempo en los laboratorios, que visitaba a diario preguntando si había algo nuevo e interesándose por el trabajo y resultados de sus colaboradores. Admiraba más el valor que la inteligencia y decía que el valor se demuestra cuando parece que todo está perdido y uno se ve entre la espada y la pared.

Aunque era médico, Paul Janssen dominaba con soltura la química. Pronto descubrió que una estructura sencilla, la fenil-propil-amina, estaba presente en muchos compuestos biológicamente activos. Reparó en el hecho de que las moléculas de varios opioides analgésicos como la morfina y la petidina, esta última conocida también como meperidina, tuvieran en su estructura el grupo fenil-propil-amina. Sabía que una pequeña variación química podía ocasionar grandes diferencias en el perfil farmacológico-clínico de una determinada estructura química. Introduciendo variaciones en la fenil-propil-amina llegó a obtener analgésicos narcóticos 100 veces más potentes que la morfina, caso del fentanilo que todavía hoy tiene indicaciones clínicas para tratar el dolor crónico, en forma de parches transdérmicos.

En la criba de nuevas moléculas para conocer su potencial efecto analgésico central, se utilizaba una prueba sencilla, la placa caliente. Cuando se coloca el ratón sobre la placa y se eleva su temperatura, el animal comienza a lamerse las patas, está muy nervioso e intenta evadirse de la placa caliente. Un día se inyectó a los ratones un nuevo compuesto y, sorprendentemente, se quedaron tranquilos, sin moverse; permanecían sentados en la placa y no parecía que sintieran calor. Janssen intuyó que este nuevo compuesto podría tener indicaciones en enfermedades del sistema nervioso. Por ello, envió una muestra de polvo del compuesto R-1625, sintetizado el 11 de febrero de 1958, a su amigo psiquiatra de la Universidad de Lieja.

Poco después, en la clínica psiquiátrica ocurrió un hecho espectacular. Un joven ingresó con un cuadro de psicosis aguda, con acusados síntomas de agresividad y alucinaciones. El psiquiatra decidió administrar unos miligramos del compuesto R-1625 al paciente, ya que Paul le había comunicado que en ratas y perros tenía un buen perfil de seguridad. A los pocos minutos, ante la sorpresa del grupo de psiquiatras, el cuadro psicótico del paciente había remitido completamente.

Para hacernos una idea cabal del tremendo impacto mundial que pronto tuvo este hallazgo, podríamos hacer una incursión por la extraordinaria película *Amadeus*, que narra la vida de Wolfgang Amadeus Mozart y de su envidioso contemporáneo Antonio Salieri, en la corte del emperador José II de Habsburgo. La cámara nos muestra las imágenes de un antiguo manicomio, con enfermos desnutridos, con posturas estereotipadas variadas y otros encadenados a las paredes. Salieri era uno de aquellos pacientes; había enloquecido de envidia porque, a pesar de ser un gran compositor, la genialidad de Mozart había ensombrecido su obra. El manicomio presentado con tanta crudeza en la película, era el modelo de "hospital psiquiátrico" al uso, hasta que a finales de los años 50 del siglo pasado, el compuesto R-1625 de Janssen irrumpiera en la clínica psiquiátrica y convirtiera la dantesca imagen de los manicomios en la mucho más humana imagen de los modernos hospitales psiquiátricos.

El compuesto R-1625 se bautizó con el nombre de haloperidol. Recibió este nombre porque en la molécula del opioide meperidina, los químicos de Janssen sustituyeron el grupo propiofenona por el grupo de butirofenona, con dos grupos halogenados en su molécula. Resultó que este fármaco había perdido sus efectos tipo morfina y había ganado lo que se dio en llamar efecto neuroléptico. Entusiasmados con sus efectos en el joven paciente psicótico, el grupo de psiquiatras de Lieja planificaron ensayos clínicos y en tan solo un año confirmaron la eficacia del haloperidol en la psicosis paranoide crónica, la manía o la esquizofrenia crónica rebelde al tratamiento. En octubre de 1959, el haloperidol sería comercializado en Bélgica con el nombre de Haldol. El uso en psiquiatría del haloperidol se extendió rápidamente por toda Europa y en el resto del mundo. Redujo drásticamente el tiempo de estancia en los hospitales de los enfermos psicóticos, la Organización Mundial de la Salud lo incluyó en su lista de medicamentos esenciales, y contribuyó a potenciar el estudio de la patogénesis de la esquizofrenia y al desarrollo de la psiquiatría biológica. Pero con ser todo ello importante, quizás lo más relevante fue el hecho de que se convirtiera en el patrón de referencia para el ulterior desarrollo de otros muchos antipsicóticos, con eficacia similar pero con menos efectos adversos, sobre todo, los relacionados con el parkinson medicamentoso, el temblor muscular y la acatisia

A pesar del éxito inicial, Paul Janssen quería sintetizar y estudiar un gran número de derivados del haloperidol. Sabía que un pequeño cambio en la estructura de una molécula podía producir nuevos efectos farmacológicos y clínicos. Pero necesitaba un modelo animal de esquizofrenia que le permitiera estudiar los compuestos sintetizados. Casualmente, Paul conoció al médico que acompañaba a los ciclistas belgas en las competiciones. Este médico observó que los ciclistas que tomaban el estimulante central anfetamina para mejorar su rendimiento presentaban un cuadro psicótico típico: mostraban un comportamiento estereotipado en el habla y en los gestos; había que forzarles para bajar de la bicicleta después de terminada la carrera. Rápidamente, el doctor Janssen y sus farmacólogos extrapolaron a la rata la sagaz observación del médico de los ciclistas. Los animales tratados con anfetamina también adoptaban un comportamiento estereotipado y cataleptico: mantenían posturas rígidas, roían en forma continua y mostraban movimientos agitados. Imagino la sorpresa de Paul y sus colaboradores cuando vieron que el haloperidol inhibía, con eficacia y rapidez, estos síntomas psicóticos. Ello supuso un acicate para impulsar el estudio y descubrimiento de muchos nuevos antipsicóticos. Así, de Janssen Pharmaceutica surgirían 17 de ellos a lo largo de un periodo de 40 años.

El haloperidol y otros numerosos derivados que surgieron con los años en otros laboratorios, formaron el grupo de los antipsicóticos típicos. Su mecanismo de acción está basado en su capacidad para bloquear los receptores para el neurotransmisor dopamina. Pero precisamente, este bloqueo de los receptores ubicados en el cuerpo estriado, un centro cerebral que controla y regula los movimientos, generaba uno de los síntomas adversos más temibles de los antipsicóticos típicos el denominado parkinson medicamentoso, con alteraciones profundas en la coordinación del movimiento y la producción de temblores. Por ello, el hallazgo de otro grupo de antipsicóticos que, además de bloquear los receptores de dopamina también inhibían los de otro neurotransmisor, la serotonina, supuso un importante avance en la terapia farmacológica de la psicosis: con eficacia similar al haloperidol, y a veces superior, para controlar los síntomas de la esquizofrenia, los antipsicóticos atípicos surgirían con fuerza para relegar a segundo lugar al haloperidol en el tratamiento de los síndromes psi-



cóticos. Dos de ellos, la risperidona y la paliperidona surgirían en Janssen Pharmaceutica. Aun así, hoy el haloperidol continúa siendo el antipsicótico de referencia en el desarrollo de nuevos medicamentos para tratar la esquizofrenia y otros síndromes psicóticos.

Al día siguiente de aquella velada prenavideña, un coche me recogió en la residencia de invitados. El frondoso jardín que rodeaba la casa estaba blanco de nieve, formando un bonito cuadro navideño. El conductor me dejó en el enorme Campus de Janssen Pharmaceutica, a la entrada del laboratorio Life Sciences, dirigido a la sazón por el doctor Marcel Borgés, del que a lo largo de los años me haría amigo. Marcel me enseñó los laboratorios de farmacología y luego me condujo a una salita de reuniones anexa a su despacho, en donde nos esperaban algunos de sus colaboradores entre otros, Hugo Geersts, quien más tarde se marcharía a los Estados Unidos, y David Powis. Tuvimos una excelente discusión científica que fue el inicio de una fructífera colaboración que duraría dos décadas. La colaboración se centró en el estudio del mecanismo de acción de nuevos antagonistas del calcio, moduladores del óxido nítrico y de los receptores nicotínicos. Algunos de ellos, enfocados

al tratamiento del ictus, no superaron los ensayos clínicos de fase III pero otros sí llegaron a la clínica. Mi laboratorio estudiaba con más profundidad el mecanismo de estos fármacos candidatos a desarrollos clínicos.

Fue un viernes intenso, el de mi primera visita a Janssen. Pero la amabilidad con la que fui recibido no terminaría aquel día con la visita a las instalaciones de Janssen, la reunión científica; la comida en el inmenso comedor de Janssen y mi conferencia. Al día siguiente me recogió un coche con conductor y en compañía de una señora bien parecida que hizo de guía, me llevaron a Brujas, una ciudad-museo en la que pasamos el día, y luego a Gante. La visión del tríptico del Cordeiro Místico de los hermanos Humberto y Jean Van Eyck, a la entrada de la Iglesia de San Bavón de Gante, me dejó sin palabras.

Paul Janssen quiso seguir investigando hasta el final de su vida. Cuando se jubiló, pidió al doctor Paul Lewi, uno de sus colaboradores más cercanos desde que comenzara su aventura descubridora de fármacos, que le ayudara a crear un centro de Diseño Molecular. Recuerdo que en su gran oficina de Janssen Pharmaceutica, en donde trabajaban unas 3.000 personas, tenía

modelos tridimensionales mecánicos de estructuras moleculares, sobre los cuales me comentaba en mis visitas posteriores a Janssen Pharmaceutica, algunas sustituciones químicas que habían conducido a fármacos interesantes. Esa afición por la química médica alcanzó su cenit en el Centro de Diseño Molecular Computacional. Se habilitó una casa de campo con un superordenador y un reducido número de colaboradores. Allí descubriría un nuevo grupo de compuestos antivirales contra el sida, inhibidores de la transcriptasa inversa; uno de ellos, la etravirina, llegó a la clínica.

El doctor Paul Janssen murió repentinamente cuando se encontraba en un congreso en Roma; tenía 77 años. Murió como quería, enfrascado en tareas científicas. Su obra fue monumental pues contribuyó a poner 80 nuevos medicamentos al alcance de médicos y pacientes, una gigantesca contribución al bienestar de la humanidad.

Antonio G. GARCÍA  
Profesor Emérito  
Universidad Autónoma de Madrid

## ARTÍCULO

### ***Biosimilares: impacto económico de su utilización en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal***

*Esther RAMÍREZ HERRÁIZ, Alberto MORELL BALADRÓN*  
*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de La Princesa*

Según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a un biológico ya comercializado (de referencia), cuya patente ha caducado.

En contraposición a los medicamentos obtenidos por síntesis química, los biológicos presentan una elevada complejidad en su estructura química y se obtienen a partir de un proceso de fabricación (la tecnología recombinante) complejo y sofisticado. La regulación sobre su acceso al mercado se encuentra centralizada en la EMA y se requieren ensayos clínicos y toxicológicos destinados a establecer la eficacia y la seguridad en una indicación establecida por el regulador y demostrar que los resultados del biosimilar son

comparables a los obtenidos por el de referencia.

Por ello, al solicitar la autorización de comercialización se debe presentar, al igual que para el biológico de referencia, un plan detallado de gestión de riesgos y un programa de farmacovigilancia activa que asegure un seguimiento post-comercialización adecuado. La EMA, como agencia pionera en la regulación de los biosimilares, tiene unos requisitos estrictos y específicos para la autorización de estos fármacos que supone el seguimiento de unas guías que garantizan la eficacia y seguridad de los mismos.

La autorización de los medicamentos genéricos se basa, fundamentalmente, en su estructura química y sólo son ne-

cesarios estudios de bioequivalencia como única evidencia clínica de apoyo necesaria. En el caso de los medicamentos biosimilares, la caracterización molecular es considerada crucial, y la única forma de demostrar la similitud entre el producto innovador y el biosimilar en su desarrollo es mediante estudios en los que se compara la estructura y la actividad biológica de ambos compuestos y posteriormente en ensayos clínicos comparativos "head to head". Toda la información concerniente a la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos biosimilares está disponible para los profesionales sanitarios en los informes públicos europeos de evaluación (EPAR) publicados en el web de la EMA.

Con respecto a los medicamentos que se encuentran en fase de desarrollo, los biológicos representan el 50% de los medicamentos en investigación clínica. Además, cerca del 20% de los fármacos de tipo innovador introducidos en el mercado son biotecnológicos.

Su aparición en el mercado supone una de las mayores novedades dentro del arsenal terapéutico e implica un área de seguimiento por parte de las administraciones sanitarias por varios motivos:

- Su precio elevado, ya que el coste anual por paciente puede superar los 10.000 €.
- Su importante impacto en el gasto hospitalario. En la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) aproximadamente el 40% del gasto hospitalario es debido a estos fármacos.
- Su crecimiento a nivel mundial, que dobla al resto del mercado farmacéutico. Se estima que a finales de 2017 las ventas totales de medicamentos biológicos supondrán un 15% del mercado farmacéutico mundial.
- Su amplio uso y el aumento de sus indicaciones.
- Su ausencia de competencia en el mercado, al considerarse fármacos exclusivos o por colisionar con aspectos como la intercambiabilidad o la posibilidad de sustitución.

Así por ejemplo, durante este primer semestre de 2017, de los veinte principios activos más consumidos en nuestro hospital, diez eran biológicos y han supuesto más de un 21% del gasto total (tabla 1).

| Tabla 1. Los 10 biológicos de mayor gasto en el hospital |  |
|--|--|
| ADALIMUMAB*  |  |
| USTEKINUMAB  |  |
| ETANERCEPT*  |  |
| NIVOLUMAB  |  |
| BEVACIZUMAB  |  |
| RITUXIMAB*   |  |
| OMALIZUMAB   |  |
| INFLIXIMAB*  |  |
| AFLIBERCEPT  |  |
| CERTOLIZUMAB PEGOL                                       |  |

\* ya ha caducado su patente

Algunos de estos fármacos van a perder en breve o ya han perdido su patente (indicados con un asterisco en la tabla 1), con lo que se crea la posibilidad de que sean desarrollados por un laboratorio diferente al innovador. Así, podemos empezar a hablar de los biosimilares que, al tener un menor coste que los medicamentos innovadores contribuyen a la sostenibilidad y eficiencia del gasto farmacéutico hospitalario, favoreciendo la reducción de precios ligada a la competencia en el mercado y promoviendo la investigación de otros biosimilares. Se estima que podría generar un ahorro de 1.500 millones de euros entre 2014 y 2020 si se lanzasen e incorporaran biosimilares de todos aquellos medicamentos biológicos cuya patente expire. Este ahorro se podría incrementar a partir de 2020 como consecuencia del ritmo de expiración de las patentes de nuevos productos biológicos.

En la actualidad se han comercializado varios medicamentos biosimilares, como moléculas de tamaño medio (factores estimulantes de colonias de granulocitos, hormona de crecimiento, insulina y eritropoyetina) y anticuerpos monoclonales de infliximab y de etanercept, que han sido autorizados por la EMA para las mismas indicaciones que sus medicamentos de referencia. El pasado mes de junio, ha obtenido el dictamen positivo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) el primer biosimilar de adalimumab (primer principio activo de mayor consumo a nivel mundial).

La tabla 2 muestra el grado de utilización de los distintos biosimilares incluidos en la Guía Farmacoterapéutica de nuestro hospital respecto al total del consumo (biosimilar + innovador):

Cabe indicar que los biosimilares se han introducido en el hospital a mediados del año 2015 (infliximab y filgrastim) y 2016 (somatropina y eritropoyetina), salvo etanercept e insulina que lo han hecho en el 2017.

La Consejería de Sanidad del Sistema Madrileño de Salud (SERMAS), para promover la estrategia de utilización de los biosimilares y poder conocer el patrón de introducción y la evolución de los mismos, los incluye desde el año 2015 en los Indicadores Farmacoterapéuticos del Contrato Programa. Para ello, se evalúa el porcentaje de pacientes naïve en tratamiento con biosimilar respecto al total de pacientes (biosimilar y no biosimilar).

En la tabla 3 se muestra el Índice Sintético de Biosimilares para hospitales de tamaño grande y mediano, dentro del que se incluye el nuestro. Se asigna una puntuación numérica máxima para los hospitales que consiguen una utilización dentro del percentil 75 o superior y una puntuación nula para los que se encuentren en un percentil igual o inferior a 10.

A continuación se muestran los resultados de utilización de biosimilares obtenidos en los Hospitales de la Comunidad de Madrid en el año 2016 (tabla 4).

Un ejemplo del impacto económico que supone el uso de biosimilares lo podemos observar en la tabla 5 que muestra el número de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en tratamiento con infliximab, la media de dosis anual utilizada y el coste por paciente del biológico en los tres últimos años en nuestro hospital.

Como se puede apreciar en la tabla 5, el coste anual por paciente disminuyó prácticamente a la mitad en el año 2016 respecto al 2015 debido fundamentalmente a la prescripción de infliximab biosimilar en los pacientes naïve. Durante el primer semestre del 2017, aunque el número de pacientes en tratamiento con infliximab fue el mismo que el año anterior, el coste disminuyó adicionalmente una cuarta parte debido al cambio o switch del original por su biosimilar.

Finalmente podemos afirmar que el sistema sanitario, incluidos los pacientes, se benefician de la existencia de los biosimilares puesto que:

- Facilitan el acceso a la terapia biológica.
- Contribuyen a la innovación al estimular la investigación de las empresas innovadoras que, concedoras de la expiración de la patente, centran sus esfuerzos en la investigación de moléculas que supongan avances terapéuticos y les permitan mantener sus cuotas de mercado. Al disminuir el gasto farmacéutico de un grupo de medicamentos se liberan fondos que permiten abordar el tratamiento con nuevos fármacos de mayor coste que, de otra forma, tendrían más complicada su entrada al mercado.
- Son una alternativa equivalente y más eficiente que los medicamentos de referencia. Su utilización contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario público y a alcanzar el objetivo económico global.

► Su creciente utilización mejorará la experiencia en práctica clínica

habitual, con lo que se podrá disponer de registros de utilización más

completos y obtener resultados en salud más fiables.

Tabla 2. Porcentaje de utilización del biosimilar con respecto al total de consumo de cada fármaco.

|                               |                               |                               |                             |                                |                                   |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| % consumo infliximab BS/total | % consumo etanercept BS/total | % consumo filgrastim BS/total | % consumo insulina BS/total | % consumo somatropina BS/total | % consumo eritropoyetina BS/total |
| 36                            | 2                             | 31                            | 59                          | 10                             | 15                                |

BS: biosimilar

Tabla 3. Índice sintético de biosimilares

| Tabla del Índice Sintético de Biosimilares         |  |          |               |               |   |          |
|--|--|----------|---------------|---------------|---|----------|
| Índice Sintético Biosimilares                      | Hospitales Grandes, Medianos I y Medianos II |          |               |               |   |          |
|  | Puntuación en %                              | Si ≥ p75 | Entre p75-p50 | Entre p50-p25 | Si p25-p10 y mejora de un 3% respecto al año anterior | Si ≤ p10 |
| % de Biosimilares (BS)                             | 6,00   | 6,00     | 4,50          | 3,00          | 0,60  | 0,00     |
| % pacientes NAIVE en tto con Infliximab Biosimilar | 4,00   | 4,00     | 3,00          | 2,00          | 0,40  | 0,00     |
| % pacientes NAIVE en tto con Etanercept Biosimilar | 4,00   | 4,00     | 3,00          | 2,00          | 0,40  | 0,00     |
| Total  | 14,00  | 14,00    | 10,50         | 7,00          | 1,40  | 0,00     |
| % según cumplimiento                               |  | 100%     | 75%           | 50%           | 10%   | 0%       |

Tabla 4. Indicadores de biosimilares en los hospitales de la Comunidad de Madrid

TABLA DE PERCENTILES INDICADORES DE BIOSIMILARES (DATOS AÑO 2016):

| Indicadores de Biosimilares*                         | p10    | p25    | p50    | p75    | p90    | Valor Máximo | Valor Mínimo |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------------|--------------|
| % de Biosimilares (BS)                               | 1,93%  | 11,28% | 20,92% | 43,00% | 63,51% | 84,12%       | 2,15%        |
| % pacientes NAIVE en tto con Infliximab Biosimilar   | 21,67% | 55,19% | 75,32% | 87,40% | 90,00% | 93,85%       | 6,67%        |
| % pacientes NAIVE en tto con Etanercept Biosimilar** | 17,58% | 41,52% | 65,00% | 84,71% | 89,27% | 90,00%       | 6,67%        |

\*Se excluyen del cálculo los valores extremos (0% y 100%).  
\*\*Para el Indicador de Etanercept Biosimilares se toman como referencia los percentiles de 2015 de Infliximab Biosimilar.

Tabla 5. Impacto del uso de biosimilar de infliximab en enfermedad inflamatoria intestinal

|                        |         |          |                      |                      |                      |
|------------------------|---------|----------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                        | 2015    | 2016     | Primer semestre 2017 | Diferencia 2017/2016 | Diferencia 2016/2015 |
| Número de pacientes    | 59      | 53       | 53                   | 0%                   | ↓ 10,17%             |
| Dosis media anual (mg) | 1266,88 | 1.275,53 | 1.135,89             | ↓ 10,94%             | ↑ 0,68%              |
| Coste/paciente/año (€) | 7.921   | 4.181    | 3.090                | ↓ 26,09%             | ↓ 47,21%             |

## REFERENCIAS

1. Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: la garantía de acceso universal a medicamentos clave. Madrid, 2014. Fundación Gaspar Casal. ISBN:978-84-697-0300-7. Disponible en: [http://www.fgcasal.org/publicaciones/Libro\\_Blanco\\_de\\_los\\_Medicamentos\\_Biosimilares.pdf](http://www.fgcasal.org/publicaciones/Libro_Blanco_de_los_Medicamentos_Biosimilares.pdf)
2. Comisión Europea. Lo que debe saber sobre los medicamentos biosimilares. Estudio informativo de consenso 2013. Disponible en: <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/es/renditions/native> Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el fármaco con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 239 de 05 de Octubre de 2007. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-17420-consolidado.pdf>
3. Jacobs, I et al. Biosimilars for the treatment of chronic inflammatory diseases: a systematic review of published evidence. BioDrugs 2016; 30: 525-70.
4. Serra López-Matencio JM et al. Fármacos biosimilares: un nuevo escenario en las terapias biológicas. Reumatol Clin 2016. doi: 10.1016/j.reuma.2016.05.013
5. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). A Health-System Pharmacist's Guide to Biosimilars: Regulatory, Scientific, and Practical Considerations. Continuing Education Study Guide. 2013.
6. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency; 2015 Ene. EMEA/CHMP/BMW/42832/2005 Rev. 1
7. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015, páginas 62935-63030 (Referencia: BOE-A-2015-8343). Disponible en: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343)
8. Manual de Indicadores de utilización de Medicamentos. Hospitales. Año 2017. SERMAS.

# COMISIÓN DE COORDINACIÓN ASISTENCIAL

## Seguridad en el uso de las benzodiacepinas

Octubre 2017

*Información basada en la documentación del Plan de reducción del consumo crónico de benzodiacepinas de la Comunidad de Madrid*

COMISIÓN DE COORDINACIÓN ASISTENCIAL EN FARMACOTERAPIA  
H.U. LA PRINCESA – H. SANTA CRISTINA – DIRECCIÓN ASISTENCIAL CENTRO

### Indicaciones:

Las benzodiacepinas (BZD) actúan potenciando la acción inhibitoria del GABA.

Efectos de las BZD: ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante, relajante muscular.

Las BZD sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso (de ansiedad/insomnio), que limita la actividad del paciente o le somete a una situación de estrés importante.

### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo.
- Miastenia gravis.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Insuficiencia hepática grave
- Apnea del sueño
- Coma
- Shock

### Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. De forma general, en insomnio puede variar desde unos pocos días hasta 2 semanas, con una duración máxima de 4 semanas y en ansiedad no debe superar las 8-12 semanas, incluyendo en ambos casos la retirada gradual. Se deberá reevaluar al paciente a intervalos regulares, incluyendo la necesidad de continuar el tratamiento.

- **No se ha podido establecer con claridad la eficacia del uso prolongado de BZD.**
- **Las BZD no parecen ser superiores a placebo después de unas semanas o meses de uso continuo.**

### Riesgos

- Depresión del SNC: diversos síntomas que afectan a la coordinación motora, a la función intelectual y al tiempo de reacción.
- Depresión respiratoria: aunque a las dosis habituales no producen cambios importantes en la función respiratoria, hay que tener precau-

ción en ancianos o en pacientes con patologías respiratorias.

- Amnesia anterógrada: afecta a la adquisición de nueva información. Más frecuente con BZD de vida media corta y alta potencia.
- Reacciones paradójicas: opuestas al efecto esperado (irritabilidad, agitación, agresividad...).
- Tolerancia: es la pérdida gradual del efecto farmacológico tras su administración repetida. Precisa aumentar las dosis sucesivas para obtener efectos similares a los iniciales. La tolerancia al efecto hipnótico es más rápida que al ansiolítico.
- Dependencia: aparece como consecuencia de la adaptación fisiológica del organismo al efecto de las BZD, lo que induce al paciente a mantener el consumo. Son fármacos reforzadores positivos que al principio dan lo que prometen.
- Efecto rebote: es un síndrome de carácter transitorio tras la retirada, caracterizado por la reaparición de la sintomatología original (insomnio, ansiedad), pero más acentuada. El riesgo aumenta con BZD de vida media corta.



- Síndrome de retirada y síndrome de abstinencia: son un conjunto de síntomas que aparecen cuando las BZD se suspenden de forma brusca.
- El riesgo de dependencia y la gravedad de los síntomas de retirada y abstinencia aumentan:
  - a mayor duración del tratamiento,
  - con dosis elevadas,
  - con BZD de vida media corta y alta potencia ansiolítica
  - en pacientes con historial de abuso de sustancias.
- Incremento del riesgo de caídas y de fracturas en ancianos, sobre todo con BZD de vida media larga.
- Aunque algunos estudios apuntan a una asociación entre el uso de BZD y el riesgo de deterioro cognitivo o demencia, no está claro que se trate de una asociación causal.
- En algunos estudios se ha encontrado un incremento de la mortalidad asociado al uso de BZD, pero se desconoce el mecanismo subyacente.

- Individualizar la dosis y la selección de la BZD (edad, comorbilidad...)
- Emplear la mínima dosis eficaz, durante el menos tiempo posible. Delimitar la duración en el tiempo. Usar sólo a corto plazo.
- Tener en cuenta que la mejor oportunidad para evitar que un paciente se convierta en un consumidor crónico consiste en un adecuado abordaje del inicio de la prescripción
- Reevaluar al paciente periódicamente.
- Informar al paciente de la duración, beneficios y riesgos de su utilización a largo plazo y sobre la forma de retirada.
- Evitar asociar distintas BZD o emplear sus asociaciones con otros fármacos.
- No usar BZD como tratamiento único en el trastorno mixto ansioso-depresivo.
- Evitar el consumo de alcohol.
- Extremar las precauciones en pacientes que deban estar hipervigilantes.
- En pacientes con historia de abuso

BZD de vida media larga (flurazepam, quazepam, clobazam, clorazepato, clordiazepóxido, diazepam) son fármacos potencialmente inapropiados en ancianos (MPI).

- En pacientes con insuficiencia renal grave, emplear con precaución, iniciando la administración a dosis bajas.
- En insuficiencia hepática leve/moderada, seleccionar preferentemente BZD con metabolismo no oxidativo (lorazepam, lormetazepam). En la grave, evitar.
- Tener en cuenta que se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos, otros hipnóticos/ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.
- Suspender la BZD gradualmente (10-25% cada 2-3 semanas).

#### Estrategia de reducción del consumo crónico de BZD en la Comunidad de Madrid

Desde la Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería se ha promovido una estrategia para la reducción del consumo crónico de BZD dirigida específicamente a los pacientes > 60 años con más de 3 meses en tratamiento con una BZD. Se proporcionan herramientas de ayuda a profesionales y pacientes como: tablas de equivalencias de dosis, calendario de reducción de dosis y, carteles y folletos informativos

| Fenómeno de rebote                 |                             | Ansiedad; alteraciones del sueño  |
|------------------------------------|-----------------------------|---|
| Síndrome de retirada y abstinencia | Leve (síndrome de retirada) | Síntomas vegetativos: temblor, alteraciones gastrointestinales, sudoración, taquicardia           |
|                                    | Síndromes específicos       | Alteraciones sensoriales, nerviosismo, distracción, despersonalización, distorsión de la realidad |
|                                    | Grave (altas dosis)         | Delirio, psicosis, convulsiones   |

#### Fármacos Z (zolpidem, zopiclona):

Son hipnóticos de acción corta e inicio de acción rápida. Desde el punto de vista de eficacia, efectos secundarios y potencial de dependencia o abuso no hay diferencias clínicamente significativas respecto a las BZD.

de sustancias, emplear con mucha precaución, evitando las BZD de vida media corta.

- En ancianos, seleccionar preferentemente lorazepam o lormetazepam. Usar la mitad de la dosis que en pacientes más jóvenes. Las

#### BZD y fármacos Z: semivida y equivalencia de dosis

|   |                                 |                             |
|---|---------------------------------|-----------------------------|
| Alprazolam 6-25 h - 0,5 mg              | Clordiazepóxido 1,5-4 h - 15 mg | Lormetazepam 11-30 h - 1 mg |
| Benzazepam 2-5 h - 25 mg                | Clotiazepam 5,8-6,3 h - 5 mg    | Oxazepam 4-15 h - 15 mg     |
| Bromazepam 10-20 h - 3 mg               | Diazepam 20-100 h - 5 mg        | Midazolam 1-5 h - 7,5 mg    |
| Brotizolam 3-8 h - 0,25 mg              | Flurazepam 24-100 h - 15 mg     | Quazepam 40-55 h - 10 mg    |
| Clobazam 17-49 h - 10 mg                | Ketazolam 6-25 h - 7,5 mg       | Triazolam 3-5 h - 0,25 mg   |
| Clonazepam 22-54 h - 0,5 mg             | Loprazolam 4-15 h - 1 mg        | Zolpidem 1,5-2,4 h - 10 mg  |
| Clorazepato dipotásico 30-48 h - 7,5 mg | Lorazepam 11-30 h - 1 mg        | Zopiclona 5 h - 7,5 mg      |

#### Recomendaciones de uso de las benzodiacepas

- Individualizar la necesidad de iniciar el tratamiento con BZD. Evitar prescripciones innecesarias.



**“El aceclofenaco está contraindicado en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular”.**



## Circuito para el control del inicio de Sintrom

Natalia ACEDO y Adrián ALEGRE

Servicio de Hematología, Hospital Universitario de la Princesa

### PACIENTES ATENDIDOS EN URGENCIAS Y/O PACIENTES HOSPITALIZADOS EN PLANTA

**A. PACIENTES QUE HAN INICIADO SINTROM DURANTE EL INGRESO Y AÚN NO TIENEN INR EN RANGO** → remitir al paciente/familiar a la Secretaría de Hematología (zona Laboratorio) con un Parte de Interconsulta (PIC) indicando la pauta que seguirá al alta.

Desde esta sección se le programará la cita para próximo control.

### B. PACIENTES QUE INICIAN SINTROM AL ALTA

- Antes del alta, remitir al paciente/familiar a la Secretaría de Hematología (zona Laboratorio) con un PIC, para poder programar

el control INR al tercer día en nuestras consultas.

**C. PACIENTES QUE YA HAN INICIADO SINTROM Y TIENEN EL INR EN RANGO** → Remitir a su Médico de Atención Primaria (MAP) habitual para el siguiente control en el plazo <7 días

**NOTA** → SI EL PACIENTE ES DADO DE ALTA DURANTE LA TARDE, se deberán remitir dichos PIC a la mañana siguiente.

### PACIENTES CON MAL CONTROL DE INR PROCEDENTES DE MAP

**A. Si el manejo no es de urgencia citar vía telemática en la consulta específica para TRASTORNOS DE COAGULACIÓN (HEMCOAG).**

**B. Si el manejo requiere atención preferente, derivar al paciente a la mañana siguiente con PIC correspondiente a la Secretaría de Hematología (zona Laboratorio) para su gestión administrativa y atención a lo largo de la mañana.**

**NOTA IMPORTANTE EN ESTA SITUACIÓN** → Es imprescindible transmitir al paciente que se le atenderá a lo largo de la mañana en un hueco de la agenda ya gestionada para ese día.

**TODOS LOS PICs DEBERÁN INDICAR LA PAUTA SEGUIDA POR EL PACIENTE e INRs PREVIOS.**

\*En caso de duda contactar con la Dra. Natalia Acedo (91-520 23 16)

## ENSAYOS CLÍNICOS

### Utilidad de la medicina de precisión guiada por la farmacogenética en el tratamiento del trastorno depresivo mayor: resultados de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego

Dóra KOLLER, Miriam SAÍZ-RODRIGUEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

En lo relacionado con el trastorno depresivo mayor, es ampliamente conocida la dificultad a la que se enfrentan los psiquiatras para mejorar la respuesta al tratamiento farmacológico prescrito a los pacientes. Las variaciones genéticas explican solo el 42% de la variabilidad en la respuesta antidepressiva. El papel de variantes genéticas individuales relacionadas con el metabolismo y respuesta a fármacos psicotrópicos ha sido ampliamente estudiado. Entre estos genes se encuentran las enzimas del citocromo P450 (principalmente CYP2D6 y CYP2C19), los transportadores y receptores de serotonina (SLC6A4, HTR2C y HTR2A) y el ABCB1, que codifica para la glicoproteína-P, un transportador (1-4).

La medicina de precisión guiada por

la farmacogenética podría ayudar a reducir el tiempo empleado hasta alcanzar la terapia correcta en la dosis correcta. Para una adecuada implementación de la farmacogenética en psiquiatría es necesario aportar información de los genes que influyen en la farmacocinética y farmacodinamia de la respuesta terapéutica, así como proporcionar herramientas que faciliten la interpretación de los resultados de genotipado y su traslación a la práctica clínica.

En este sentido, Neuropharmagen® (NFG®) es una plataforma diseñada por ABBiotics SA (Barcelona) enfocada a una medicina de precisión basada en la farmacogenómica. Es una herramienta que ha demostrado su eficacia ya que pudieron comprobar como los

pacientes con varios diagnósticos psiquiátricos que habían recibido un tratamiento basado en los resultados farmacogenéticos tenían 3,86 veces más posibilidades de mejora que aquellos pacientes a los que se les había prescrito el tratamiento sin seguir las recomendaciones farmacogenéticas (5).

En un estudio reciente realizado por Pérez et al. (6) analizan, mediante el uso de la plataforma Neuropharmagen, la eficacia del uso prospectivo de las pruebas farmacogenéticas para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. El objetivo del estudio era demostrar la utilidad del estudio farmacogenético en las condiciones reales de la práctica clínica, en términos de mejora de los síntomas y la tolerabilidad al fármaco. Para este análisis, 520 pacientes

fueron reclutados en 18 hospitales y centros de salud mental españoles. Los pacientes tenían más de 18 años con un diagnóstico de trastorno depresivo mayor. Todos los pacientes que, acorde al criterio clínico, necesitaron tratamiento de novo o que ya recibían tratamiento pero requerían cambio en el tratamiento antidepresivo fueron incluidos, excepto aquellos que estuvieran siendo tratados con inhibidores de CYP2D6. También se incluyeron pacientes que tuvieran otras comorbilidades psiquiátricas para obtener una muestra representativa de la población en estudio. Se recogieron todos los datos sociodemográficos y clínicos durante la visita de inicio y de seguimiento a las 6 y 12 semanas. Cuando se produjo algún cambio en el tratamiento o su interrupción, estos se registraron. El manejo clínico de los pacientes se llevó a cabo por los psiquiatras que los trataban con las correspondientes escalas utilizadas en la práctica clínica habitual. Para el genotipado de las variantes genéticas se recogieron muestras de saliva de las que se extrajo el ADN. Las determinaciones se realizaron con la tecnología OpenArray con una un panel de genes personalizado.

El informe farmacogenético de Neuropsychopharmacogen proporciona información sobre 50 fármacos e integra 3 elementos: datos farmacogenéticos de polimorfismos de 30 genes asociados con la eficacia del fármaco, su metabolismo y efectos adversos específicos, información sobre interacciones farmacológicas y datos sobre condiciones clínicas específicas.

Por cada fármaco, el informe farmacogenético subraya aquellas interacciones gen-fármaco y proporciona un tratamiento específico recomendado en base a las fichas técnicas aprobadas por la U.S. Food & Drug Administration (FDA).

La aleatorización se realizó con una relación 1:1 estableciendo dos grupos: controles y pacientes guiados por los test farmacogenéticos. La variable principal del estudio fue la utilidad de la información farmacogenética en la selección del tratamiento considerando la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta sostenida a lo largo de las 12 semanas de seguimiento. Para ello, se usó la escala PGI-I (Patient Global Impression of Improvement), considerándose positiva cuando el paciente obtenía una puntuación de 2 o menor, refiriendo sus condiciones posteriores como "Mucho mejor" o "Muchísimo mejor".

| Variable   |                                    | Total         | Grupo FG (n=136) | Grupo control (n=144) | p-value |
|--|------------------------------------|---------------|------------------|-----------------------|---------|
| CGI-S (por el investigador)                              | Visita 1 a 2                       | -0.60 (0.86)  | -0.67 (0.85)     | -0.53 (0.86)          | 0.1433  |
|  | Visita 1 a 3                       | -1.00 (1.14)  | -1.14 (1.13)     | -0.87 (1.13)          | 0.0425  |
|  | Menor o igual que 3 en la visita 2 | 96 (32.5%)    | 50 (34.0%)       | 46 (31.1%)            | 0.5909  |
|  | Menor o igual que 3 en la visita 3 | 130 (45.3%)   | 75 (52.1%)       | 55 (38.5%)            | 0.0205  |
| CGI-S (por el paciente)                                  | Visita 1 a 2                       | -0.71 (1.12)  | -0.77 (1.09)     | -0.65 (1.16)          | 0.3595  |
|  | Visita 1 a 3                       | -0.98 (1.38)  | -1.09 (1.37)     | -0.87 (1.38)          | 0.1844  |
|  | Menor o igual que 3 en la visita 2 | 85 (28.8%)    | 43 (29.3%)       | 42 (28.4%)            | 0.8685  |
|  | Menor o igual que 3 en la visita 3 | 108 (37.6%)   | 58 (40.3%)       | 50 (35.0%)            | 0.3529  |
| FIBSER – frecuencia de efectos secundarios               | Visita 1 a 2                       | -0.20 (2.60)  | -0.52 (2.55)     | 0.13 (2.62)           | 0.0316  |
|  | Visita 1 a 3                       | -0.47 (2.37)  | -0.68 (2.35)     | -0.25 (2.38)          | 0.1280  |
| FIBSER – Intensidad de los efectos secundarios           | Visita 1 a 2                       | -0.14 (2.17)  | -0.43 (2.12)     | 0.14 (2.19)           | 0.0244  |
|  | Visita 1 a 3                       | -0.34 (1.98)  | -0.60 (2.01)     | -0.09 (1.92)          | 0.0303  |
| FIBSER – Peso de los efectos secundarios                 | Visita 1 a 2                       | -0.16 (2.00)  | -0.46 (2.03)     | 0.14 (1.93)           | 0.0105  |
|  | Visita 1 a 3                       | -0.30 (1.88)  | -0.57 (2.00)     | -0.01 (1.72)          | 0.0125  |
| SATMED – Efectividad del tratamiento                     | Visita 1 a 2                       | 10.28 (31.58) | 14.22 (30.43)    | 6.37 (32.31)          | 0.0349  |
|  | Visita 1 a 3                       | 17.59 (32.90) | 22.10 (32.78)    | 13.01 (32.49)         | 0.0205  |
| SATMED – impacto en las actividades de la vida diaria    | Visita 1 a 2                       | 9.08 (28.93)  | 12.73 (27.61)    | 5.46 (29.84)          | 0.0324  |
|  | Visita 1 a 3                       | 15.90 (35.62) | 17.73 (37.41)    | 14.05 (33.75)         | 0.3871  |
| SATMED – Cuidado médico                                  | Visita 1 a 2                       | 3.65 (20.76)  | 3.93 (20.58)     | 3.36 (21.00)          | 0.8158  |
|  | Visita 1 a 3                       | 2.94 (22.54)  | 1.95 (21.77)     | 3.93 (23.33)          | 0.4630  |
| SATMED – Satisfacción general                            | Visita 1 a 2                       | 10.19 (32.35) | 15.39 (32.39)    | 4.98 (31.56)          | 0.0061  |
|  | Visita 1 a 3                       | 12.80 (34.28) | 16.43 (35.61)    | 9.11 (32.60)          | 0.0741  |
| Tasas de respuesta y remisión                            |                                    |               |                  |                       |         |
| Toda la población en estudio (n=280)                     |                                    |               |                  |                       |         |
| HDRS-17 respuesta a las 12 semanas                       | (50% de reducción sobre el basal)  | 120 (42.9%)   | 64 (45.4%)       | 56 (40.3%)            | 0.3884  |
| OR = 1.23 (95%CI: 0.77 – 1.98)                           |                                    |               |                  |                       |         |
| HDRS-17 remisión a las 12 semanas                        | (puntuación menor o igual que 7)   | 94 (33.6%)    | 48 (34.0%)       | 46 (33.1%)            | 0.8665  |
| OR = 1.04 (95%CI: 0.64 – 1.71)                           |                                    |               |                  |                       |         |
| Pacientes con HDRS-17 basal mayor o igual que 19 (n=150) |                                    |               |                  |                       |         |
| HDRS-17 respuesta a las 12 semanas                       | (50% de reducción sobre el basal)  | 61 (40.7%)    | 39 (49.4%)       | 22 (31.0%)            | 0.0221  |
| OR = 2.17 (95%CI: 1.11- 4.24)                            |                                    |               |                  |                       |         |
| HDRS-17 remisión a las 12 semanas                        | (puntuación menor o igual que 7)   | 36 (24.0%)    | 22 (27.8%)       | 14 (19.7%)            | 0.2444  |
| OR = 1.57 (95%CI: 0.73 – 3.37)                           |                                    |               |                  |                       |         |

Abreviaturas: CGI-S, "Clinical Global Impression-Severity"; PGI-I, escala "Patient Global Impression of Improvement"; HDRS-17, escala "Hamilton Depression Rating Scale"; FIBSER, "Frequency, Intensity and Burden of Side Effects Ratings"; SATMED, "Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire".

La puntuación de PGI-I se evaluó a las 4, 8 y 12 semanas. Los resultados se pueden ver en la tabla 1. El número de respondedores al tratamiento al final del estudio era mayor en el grupo guiado por la farmacogenética que el grupo de controles. Además, la tasa de respuesta fue en aumento desde la semana 4 hasta la semana 12 también en el grupo guiado por la farmacogenética. Asimismo, estos pacientes presentaron una mayor reducción en la escala Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) entre las semanas 6 y 12 que los pacientes controles. Además, no se encontraron diferencias significativas entre los distintos tipos de antidepresivos prescritos en los dos grupos.

El grupo de pacientes guiado por la farmacogenética fue dividido posteriormente en dos grupos dependiendo de si los clínicos habían consultado también el informe para obtener datos sobre posibles interacciones entre fármacos, entre el fármaco y la condición clínica y el estilo de vida. Se observó

que la tasa de respuesta fue mayor en el grupo donde se habían consultado las interacciones. Sin embargo, se observó una tendencia opuesta en la puntuación de HDRS-17, cuando la reducción fue mayor en el grupo en el que se sólo se había usado la información farmacogenética.

Dada la gran heterogeneidad de la muestra en cuanto al número de tratamientos antidepresivos previos, se realizó un subanálisis para evaluar el efecto de esta variable.

Entre los sujetos que recibieron 1-3 tratamientos fallidos previos, se observó un pequeño beneficio clínico comparado con los controles activamente tratados, pacientes que recibieron 4 o más tratamientos o aquellos que no habían recibido ningún tratamiento previo.

Además, se evaluó el impacto del test farmacogenético en la tolerabilidad al tratamiento, resultando en una mejora en el grupo guiado por la información farmacogenética a las 6 sema-

nas y sostenido hasta las 12 semanas.

Este estudio contribuye a demostrar que la medicina de precisión basada en la farmacogenética puede tener un impacto en la mejora clínica de los pacientes con trastorno depresivo mayor, así como una reducción en los efectos secundarios comparados con la práctica clínica habitual.

Además, la herramienta farmacogenética utilizada en este estudio permite a los clínicos consultar las alertas por interacción fármaco-fármaco, fármaco-condición clínica y fármaco-estilo de vida. En general, la medicina personalizada es muy útil para la prescripción de que tratamientos más efectivos, reducir los ajustes de dosis y evitar posibles reacciones adversas. La plataforma Neuropharmagen usa una aproximación multidisciplinar para traducir información farmacogenética y farmacológica en recomendaciones clínicas

## REFERENCIAS

1. Altar CA, Hornberger J, Shewade A, Cruz V, Garrison J, Mrazek D. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. 2013 Oct;25(5):509-33.
2. Fabbri C, Serretti A. Pharmacogenetics of major depressive disorder: top genes and pathways toward clinical applications. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Jul;17(7):50.
3. Breitenstein B, Scheuer S, Pfister H, Uhr M, Lucae S, Holsboer F, et al. The clinical application of ABCB1 genotyping in antidepressant treatment: a pilot study. *CNS Spectr*. 2014 Apr;19(2):165-75.
4. Outhred T, Das P, Dobson-Stone C, Felmingham KL, Bryant RA, Nathan PJ, et al.

Impact of 5-HTTLPR on SSRI serotonin transporter blockade during emotion regulation: A preliminary fMRI study. *J Affect Disord*. 2016 May 15;196:11-9.

5. Espadaler J, Tuson M, Lopez-Ibor JM, Lopez-Ibor F, Lopez-Ibor MI. Pharmacogenetic testing for the guidance of psychiatric treatment: a multicenter retrospective analysis. *CNS Spectr*. 2017 Aug;22(4):315-24.

6. Pérez V, Salavert A, Espadaler J, Tuson M, Saiz-Ruiz J, Sáez-Navarro C, et al. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Psychiatry*. 2017 Jul 14;17(1):250.

## FARMACOVIGILANCIA

### ***Brivudina (Nervinex): está contraindicada su administración junto con antineoplásicos especialmente 5-fluoropirimidinas, debido a la interacción potencialmente mortal***

*Nota de la AEMPS publicada con fecha 7 de septiembre de 2017*

*Referencia: MUH (FV), 9/2017*

- Se recuerda que no debe administrarse Nervinex (brivudina) a pacientes que estén recibiendo quimioterapia antineoplásica o con preparaciones tópicas de 5-fluorouracilo, ya que brivudina provoca un aumento de la toxicidad de las 5-fluoropirimidinas que puede conducir a la muerte del paciente.
- Es indispensable que antes de prescribir Nervinex (brivudina), el médico se asegure de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica ni ninguna preparación tópica que contenga 5-fluorouracilo.

Brivudina, principio activo de Nervinex, es un antiviral análogo nucleósido de timidina, indicado en el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes.

En junio de 2012 la AEMPS emitió una Nota Informativa (NI MUH (FV),

07/2012) alertando a los profesionales sanitarios acerca de la interacción, potencialmente mortal, entre brivudina y los medicamentos antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas: 5-fluorouracilo incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos

(por ejemplo capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de medicamentos que contienen estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas (flucitosina).

Dicha nota estuvo motivada por la notificación en España de 6 casos



mortales debido a la administración conjunta de estos medicamentos, a pesar de que la interacción era conocida y aparecía claramente descrita en la ficha técnica y prospecto de Nervinex (brivudina) e incluso se mencionaba expresamente en el envase del medicamento.

Adicionalmente a la Nota Informativa, en agosto de 2012, se distribuyó entre los profesionales sanitarios una carta de seguridad por parte del laboratorio farmacéutico titular de Nervinex (brivudina), alertando asimismo sobre esta interacción.

Una nueva revisión de los casos notificados en España ha constatado que a pesar de las medidas informativas realizadas, el Sistema Español de Farmacovigilancia sigue recibiendo notificaciones de casos mortales debidos a la administración conjunta de brivudina y antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas. En concreto, desde la emisión de la nota en el año 2012, se han notificado 7 nuevos casos mortales. El consumo de brivudina a lo largo de estos años se ha mantenido estable.

**Es por ello que la AEMPS considera necesario recordar de nuevo a los profesionales sanitarios que:**

- **No debe administrarse Nervinex (brivudina) a pacientes que estén recibiendo quimioterapia antineoplásica especialmente si están tratados con 5-fluorouracilo incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (por ejemplo capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de fármacos que contengan estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas, ya que brivudina provoca un aumento de la toxicidad de las 5-fluoropirimidinas que puede conducir a la muerte del paciente.**
- **Es indispensable que, antes de prescribir Nervinex (brivudina) el médico se asegure de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica ni ninguna preparación tópica que contenga 5-fluorouracilo.**
- **Es necesario respetar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el comienzo del tratamiento con medicamentos 5-fluoropirimidínicos. Como precaución adicional, debe monitorizarse la actividad de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa antes de empezar un tratamiento**

con medicamentos tipo 5-fluoropirimidina en pacientes que hayan sido tratados recientemente con brivudina.

- **En caso de administración accidental de 5-fluorouracilo o medicamentos relacionados, a pacientes tratados con brivudina, ambos medicamentos deberán ser interrumpidos y deberán tomarse medidas inmediatas para reducir la toxicidad de las fluoropirimidinas. Se recomienda una rápida hospitalización así como medidas para prevenir infecciones sistémicas y la deshidratación.**

Para una mayor información puede leer la ficha técnica de Nervinex, disponible en CIMA, el centro de información online de medicamentos de la AEMPS (<http://www.aemps.gob.es/>).

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## ***Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes de contraste con gadolinio: Actualización de la información***

*Recomendaciones del Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC) publicada con fecha 11 de julio de 2017*

*Referencia: MUH (FV), 7/2017*

- **Tras la reevaluación de los datos llevada a cabo por el PRAC, se han actualizado las recomendaciones inicialmente establecidas, considerándose que el ácido gadobénico (Multihance) puede utilizarse para la visualización de imágenes hepáticas.**
- **El resto de recomendaciones emitidas en marzo de 2017 se mantienen inalteradas.**

Como continuación de la nota informativa MUH (FV), 2/2017, la AEMPS informa sobre la actualización de las recomendaciones después de la reexaminación de la información sobre este asunto llevada a cabo por el PRAC.

Tras la reexaminación de los datos disponibles, se ha considerado, que dentro del grupo de los contrastes con gadolinio, tanto el ácido gadobénico (Multihance) como el ácido gadoxético (Primovist), tienen utilidad específica

para la visualización de imágenes hepáticas, en particular cuando se trata de lesiones poco vascularizadas que no podrían ser estudiadas adecuadamente con otros agentes de contraste.

Por ello, el PRAC en su reunión de julio de 2017 ha recomendado que el ácido gadobénico (Multihance) se mantenga autorizado exclusivamente para la visualización de imágenes hepáticas. Previamente, en marzo de 2017 había recomendado suspender

su autorización de comercialización, así como la de otros contrastes con gadolinio de tipo lineal.

El resto de recomendaciones establecidas en marzo de 2017 se mantienen inalteradas.

En consecuencia, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que ácido gadobénico (Multihance) se utilice exclusivamente para la visualización de imágenes hepáticas.



## ***Clozapina: Modificación del programa de seguimiento de los pacientes***

*Nota de la AEMPS publicada con fecha 4 de octubre de 2017*

*Referencia: MUH (FV), 10/2017*

**A partir de la fecha de publicación de esta nota informativa, no será necesario enviar a la AEMPS los resultados de las analíticas de los pacientes en tratamiento con clozapina.**

**Adicionalmente se recuerda lo siguiente:**

- ▶ **Deben seguirse realizando los controles analíticos en los pacientes en tratamiento según lo establecido en las fichas técnicas de los medicamentos con clozapina.**
- ▶ **Las condiciones de prescripción y dispensación de estos medicamentos no se han modificado.**

Clozapina es un antipsicótico indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (en pacientes resistentes, así como en aquellos en los que se presenten reacciones adversas neurológicas graves no tratables con otros fármacos antipsicóticos) y de los trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson cuando haya fallado el tratamiento estándar (ver indicaciones detalladas en las fichas técnicas de los medicamentos con clozapina). Clozapina se comercializa en España con los siguientes nombres comerciales: Clozabrai, Clozapina Farmalider, Leponex, Nemea.

Se ha estimado que el riesgo de aparición de neutropenia y agranulocitosis es aproximadamente del 3% y del 1% respectivamente (1-3), por lo que durante el tratamiento es necesario realizar controles hematológicos para detectar alteraciones de la serie blanca precozmente y retirar el tratamiento evitando la aparición de agranulocitosis. Estos controles son más frecuentes durante las primeras 18 semanas de tratamiento, periodo de mayor riesgo.

La ficha técnica de estos medicamentos recoge los requerimientos de estos controles al inicio y a lo largo del tratamiento, así como las pautas de actuación según los resultados de los mismos en el caso de presentarse un descenso en las cifras de neutrófilos. Los profesionales sanitarios que establecen el tratamiento con clozapina deben asegurarse de que la situación clínica del paciente, sus circunstancias sociales y su actitud hacia el tratamiento farmacológico son compatibles con estos requerimientos de control hematológico.

Cuando se autorizó la comercialización de clozapina en 1993, se estable-

cieron condiciones específicas para su prescripción y dispensación, así como el programa de seguimiento de los pacientes, el cual incluía la obligación de los profesionales sanitarios de suministrar información sobre la dispensación (por tratarse un Medicamento de Especial Control Médico; Orden Ministerial de 13 de Mayo de 1985 del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre Medicamentos de Especial Control Médico) y los resultados de los controles analíticos de los pacientes en tratamiento, que los médicos tenían que enviar periódicamente, actualmente a la AEMPS.

Además en el momento de la dispensación el farmacéutico debía verificar la cumplimentación de los controles periódicos en la cartilla para el paciente.

Estos requisitos se especificaban en la Circular 10/93 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS).

La experiencia ha demostrado que estos controles hematológicos (recuento y fórmula leucocitaria semanal o mensual) son eficaces en la prevención de la aparición de agranulocitosis y sus posibles complicaciones y que los médicos prescriptores conocen la obligación de realizarlos tal y como establecen la fichas técnicas de los medicamentos con clozapina.

Por ello, se considera necesario simplificar el programa, con el objetivo fundamental de reducir la carga burocrática que acarrea, sin por ello dejar de velar por la correcta utilización de los medicamentos que contienen clozapina.

**En consecuencia, a partir de la fecha de esta nota informativa:**

- **No será necesario que los médicos prescriptores envíen a la AEMPS los resultados de los controles hematológicos de los pacientes tratados con clozapina, sin embargo esto no exime de realizar estos controles de acuerdo a las condiciones de autorización de los medicamentos con este principio activo y registrarlos en la historia clínica del paciente.**
- **Tampoco será necesario que los médicos entreguen la cartilla del paciente en el momento de la prescripción ni solicitarla al paciente para la dispensación en las oficinas de farmacia.**
- **Los medicamentos que contienen clozapina siguen teniendo la calificación de medicamentos de especial control médico y, por lo tanto, sujetos a sus requisitos de dispensación.**
- **Los laboratorios farmacéuticos titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) de medicamentos que contienen clozapina dejarán de elaborar y distribuir materiales impresos o descargables para su cumplimentación y/o envío postal (impresos de controles analíticos, reacciones adversas y cartilla del paciente).**

Las sospechas de reacciones adversas se notificarán a través de los canales establecidos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## REFERENCIAS

1. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving Clozapine in the UK and Ireland. Atkin K et al. British Journal of Psychiatry 1996; 169: 483-488.
2. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. Alvir JM et al. New Engl J Med 1993; 329: 162-167.
3. Clozapina y agranulocitosis en España: ¿tenemos una población más segura?. Seguimiento hematológico a 5 años de una cohorte de pacientes tratados con clozapina. Ponsa A et al. Rev Psiquiatr Salud Ment 2012; 5: 37-42.

# Posibilidad de administración de una dosis inadecuada de insulina con determinados lotes de las plumas NovoPen® Echo®

Nota de la AEMPS publicada con fecha 14 de julio de 2017

Referencia: PS, 13/2017

► La AEMPS informa de la posibilidad de que los portacartuchos de determinados lotes de plumas NovoPen® Echo®, fabricadas por Novo Nordisk A/S, Dinamarca, puedan agrietarse o romperse, y administrar una dosis inadecuada de insulina.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha sido informada por la empresa Novo Nordisk Pharma S.A., de la posibilidad de que los portacartuchos de las plumas NovoPen® Echo®, fabricados por Novo Nordisk A/S, Dinamarca, puedan agrietarse o romperse, y por tanto administrar una dosis inadecuada de insulina.

El portacartuchos es un componente de la pluma reutilizable NovoPen® Echo®, donde se insertan los cartuchos de insulina Penfill de Novo Nordisk.

De acuerdo con la información facilitada, la empresa ha detectado que el diseño del portacartuchos utilizado durante el periodo de julio de 2014 a abril 2016 con las plumas NovoPen® Echo®, es más susceptible de agrietarse y romperse cuando se expone a determinados productos químicos, como por ejemplo, algunos agentes de limpieza.

El uso de un dispositivo con un portacartuchos agrietado/roto podría hacer que se administrara una dosis de insulina inferior a la esperada, provocando un nivel alto de azúcar en sangre (hiperglucemia).

### Situación actual en España

Novo Nordisk Pharma está enviando notas de aviso para informar del problema detectado a los profesionales sanitarios, distribuidores, farmacias, y pacientes que han suministrado o disponen de los lotes afectados de la pluma de insulina NovoPen® Echo®, así como a las sociedades médicas y asociaciones de pacientes, en las que se incluyen las recomendaciones y actuaciones a seguir por cada uno de ellos.

Asimismo, la empresa está reemplazando los portacartuchos suministrados a los pacientes y retirando del mercado las plumas con portacartuchos afectados de distribuidores, farmacias, hospitales y médicos.

### Productos afectados

Portacartuchos incluidos en las plumas de insulina NovoPen® Echo® con nº de lote DVG1564-6, EVG2298-2, EVG2914-4, EVG3011-4, EVG4140-1 y FVG7571-1, fabricadas por Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

Aquellos dispositivos con un número de lote distinto de los citados anteriormente no están afectados por este problema.

Estos productos se distribuyen en España a través de la empresa Novo Nordisk Pharma S.A., sita en la Vía de los Poblados 3, Parque Empresarial Cristalia, Edificio 6, 3ª Planta, 28033 Madrid.

### Recomendaciones

#### a. Profesionales Sanitarios

1. Contacte con los pacientes que estén utilizando la pluma de insulina NovoPen® Echo® de los lotes mencionados en el apartado "Productos afectados", para hacerles entrega de la nota de aviso de la empresa a pacientes, informarles del problema detectado y de los pasos a seguir para la sustitución del portacartuchos.
2. Si en su consulta u hospital dispone de dispositivos NovoPen® Echo® con los números de lote afectados, deberán contactar con Novo Nordisk para su sustitución.

#### b. Pacientes

Si usted es un paciente diabético que está utilizando una pluma NovoPen® Echo® de los lotes anteriormente indicados:

1. No interrumpa el tratamiento sin consultar a su médico y controle sus niveles de azúcar en sangre.
2. Siga las recomendaciones y advertencias de la nota de aviso de la empresa que le será entregada por su médico.
3. Póngase en contacto con el Servicio de atención al cliente de Novo Nordisk, llamando al número 900 550 055 o enviando un correo electrónico a [novoes@novonordisk.com](mailto:novoes@novonordisk.com) y registre sus datos de contacto a través de la web de Novo Nordisk para recibir un portacartuchos nuevo, que deberá acoplar y utilizar según lo indicado en las instrucciones de uso de la página: <http://www.novotrainig.com/novopenecho/es01>.

#### c. Farmacias

1. Si dispone de unidades de NovoPen® Echo® de alguno de los números de lote afectados, no los venda. Devuélvalos a Novo Nordisk o a su distribuidor y solicite plumas nuevas.
2. Si conoce a algún paciente que utilice NovoPen® Echo® de alguno de los números de lote afectados, informe al paciente de este problema y solicite que se registre en la web de Novo Nordisk o que se ponga en contacto con el Servicio de atención al cliente para la sustitución del portacartuchos.

## SEGURIDAD DEL PACIENTE

### *Compromiso por la calidad de las sociedades científicas en España*

Estas recomendaciones se enmarcan en el proyecto Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España, coordinado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, GuíaSalud y la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

El proyecto "Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España" se inició en el mes de abril de 2013 con el objetivo principal de disminuir la utilización de intervenciones sanitarias innecesarias, entendiendo por innecesarias aquellas que no han demostrado eficacia, tienen efectividad

escasa o dudosa, no son coste-efectivas o no son prioritarias.

Se pueden consultar todas las recomendaciones de "no hacer" basadas en la evidencia científica en la página web: [http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal\\_sccc.htm](http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sccc.htm)

#### **Sociedad Española de Calidad Asistencial**

##### **RECOMIENDA**

1. No utilizar catéteres urinarios permanentes en pacientes sin indicación apropiada.
2. No utilice rutinariamente antisépticos o antibióticos tópicos para el tratamiento de una úlcera por presión en adultos.
3. No utilizar abreviaturas en las hojas de prescripción.
4. No separar a la madre del niño tras el parto, sin que haya ninguna causa médica que lo justifique.
5. No utilizar documentos estándar de consentimiento informado sin facilitar una adecuada discusión e información personalizada de los problemas.

#### **Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial**

##### **RECOMIENDA**

1. No realizar la exodoncia de los cordales en jóvenes y adolescentes cuando exista un espacio adecuado para su erupción, y puedan llegar a tener una posición funcional en la arcada dentaria; o en los niños aunque aparezcan impactados, pues pueden cambiar de posición.
2. No realizar la exodoncia de cordales profundamente impactados sin evidencia de patología, cuando están completamente cubiertos de hueso y/o tejido blando.
3. No realizar biopsia excisional sin margen de seguridad en las lesiones en la mucosa oral sospechosas de cáncer.
4. No utilizar técnicas de regeneración ósea guiada en defectos óseos no críticos en los maxilares, por ejemplo en alvéolos post-extracción o cavidades quísticas cuando sólo falta una pared.
5. No realizar profilaxis antibiótica sistemática en cirugía oral menor, incluyendo extracciones dentarias, sin signos de infección previa.

#### **Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología**

##### **RECOMIENDA**

1. No demorar la cirugía de la fractura de cadera del anciano más de 48 horas en ausencia de contraindicación médica formal.
2. No prolongar más de 24 horas la profilaxis antibiótica después de una intervención quirúrgica no complicada.
3. No indicar una prótesis articular en el primer episodio de dolor agudo de rodilla o cadera, aunque existan signos radiográficos artrósicos.
4. No prescribir opiáceos en dolor lumbar discapacitante agudo antes de evaluar y de considerar otras alternativas.
5. No hacer una radiografía de tórax en el estudio preoperatorio de un paciente joven sano.

#### **Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición**

##### **RECOMIENDA**

1. No utilizar glitazonas en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca.
2. No utilizar sulfonilureas en el tratamiento de pacientes ancianos con insuficiencia renal.
3. No determinar tiroglobulina en la evaluación inicial de la malignidad de un nódulo tiroideo.
4. No repetir la determinación de anticuerpos antitiroideos en los pacientes diagnosticados de disfunción tiroidea en los que ya han sido positivos con anterioridad.
5. No realizar ecografía tiroidea a todo paciente con hipotiroidismo subclínico.



*"Durante el primer semestre de 2017 el Servicio de Farmacología Clínica ha notificado un total de 74 sospechas de reacciones adversas".*

## CASOS FARMACOTERÁPICOS del Servicio de Farmacología Clínica

### *Enfermedad inflamatoria intestinal en una consumidora de antiinflamatorios no esteroideos*

#### Historia clínica del Servicio de Gastroenterología:

- Mujer de 41 años ingresa en el hospital por rectorragias.
- Diagnosticada tres años antes de colon irritable por un cuadro de diarrea sin sangre (nunca aceptó hacerse una colonoscopia)
- 3 meses antes del ingreso: ibuprofeno (400 mg 3 veces al día)
- Momento de ingreso: Abdomen doloroso en fosa iliaca Izquierda, resto exploración normal.
- Analítica normal.
- Heces negativas para: huevos y parásitos, *Giardia lamblia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*.
- Sigmoidoscopia: Coágulos y sangre fresca en la luz intestinal, ampolla rectal normal, mucosa friable a lo largo del colon izquierdo con erosiones superficiales y extensas áreas necróticas alargadas sobre las haustras.

¿Cuál es el diagnóstico más probable y qué estrategia plantearía en ese momento?

#### Comentario:

- Hallazgos endoscópicos: cambios inflamatorios intestinales, sin etiología específica.
- Historia positiva para consumo de medicamentos: posible colitis secundaria a la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
- No se estableció ningún tratamiento específico
- Pasados 7 días: el dolor abdominal y la hematoquecia desaparecieron.
- Biopsia: erosiones superficiales cubiertas con exudados inflamatorios neutrofílicos.
- Pasados 18 días: Colonoscopia que muestra sólo erosiones aisladas
- Pasados 2 años: Paciente asintomático

- Estudios recientes: 2/3 pacientes con colitis erosivas son consumidores crónicos de AINE.
- Capacidad de estos fármacos de precipitar una EII o el desarrollo de una colitis específicamente desarrollada con los AINE (visible 1/1200 pacientes consumen).
- Una colitis por AINE: 10-16% de los pacientes con diagnóstico de EII
  - Tratamiento: Retirada del fármaco y medidas generales
  - La endoscopia en estos pacientes puede ser normal, por lo que la sospecha clínica es clave, sobre todo cuando la endoscopia no es típica de ningún tipo de EII.

Eva Mª RODRÍGUEZ PERERA



*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. Sarahí E. Valdez Acosta, Dra. Esperanza González Rojano, Dr. Daniel Romero Palacián, Dra. María José Hernández Martínez, Dr. Francisco Abad Santos, Dra. Dolores Ochoa Mazarro)*

- Vía telefónica: Extensiones: 17534, 17599, 17527, 17523
- Busca de Farmacología Clínica: 8570
- Correo electrónico:

[sarahielizabeth.valdez@salud.madrid.org](mailto:sarahielizabeth.valdez@salud.madrid.org);

[egonzalezr@salud.madrid.org](mailto:egonzalezr@salud.madrid.org);

[danielrafael.romero@salud.madrid.org](mailto:danielrafael.romero@salud.madrid.org);

[mhmartinez@salud.madrid.org](mailto:mhmartinez@salud.madrid.org);

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

[mdolores.ochoa@salud.madrid.org](mailto:mdolores.ochoa@salud.madrid.org)