

..: ÍNDICE :..

► *Infecciones bacterianas causantes de ingreso hospitalario en adultos*

► *Uso de fármacos para la hipertensión en el anciano*

EDITORIAL

- Crónica de la II Jornada sobre los Ensayos Clínicos Fase I en España.

ARTICULO

- Infecciones bacterianas causantes de ingreso hospitalario en adultos.
- Uso de fármacos para la hipertensión en el anciano.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

- Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- Implementación de la farmacogenética en la clínica.

ENSAYOS CLÍNICOS

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

FARMACOVIGILANCIA

- HERCEPTIN® (trastuzumab): necesidad de monitorización cardíaca para reducir la frecuencia y gravedad de la disfunción ventricular izquierda y de la insuficiencia cardíaca congestiva.
- ▼UPTRAVI (selexipag): Contraindicado el uso concomitante con inhibidores potentes de citocromo P450 2C8.
- ▼Cotellic (cobimetinib): Advertencias adicionales en relación con el riesgo de hemorragia y rabdomiólisis.

SEGURIDAD DEL PACIENTE

- Compromiso por la calidad de las sociedades científicas en España.
- Asociación Española de Cirujanos
- Asociación Española de Urólogos
- Asociación Española de Cardiólogos
- Asociación Española de Pediatría

CASOS FARMACOTERÁPICOS

- Mujer epiléptica tratada con fenitoína y tamoxifeno.

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





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 Ruiz Nuño

ENSAYOS CLÍNICOS

INDEPENDIENTES

Gina Mejía Abril

Eva Rodríguez Perera

Pedro Gil Divason

M^a 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=135454909>

4969&language=es&pagename=HospitalLaPrince

sa%2FPPage%2FHPRI_contenidoFinal

EDITORIAL

Crónica de la II Jornada sobre los Ensayos Clínicos Fase I en España

Con los años me he ido familiarizando con el complejo mundo del ensayo clínico. La Jornada que da título a esta reseña ha contribuido notablemente a enriquecer mi siempre escaso conocimiento de los entresijos de una actividad necesariamente pluridisciplinar, el ensayo clínico, que no es más que un simple experimento. Pero esa aparente simpleza (comparar dos tratamientos, o un tratamiento versus placebo) se convierte en una compleja actividad ya que se realiza en seres humanos, sanos o enfermos. Por ello, el clásico y universalmente aforismo médico hipocrático “lo primero, no hacer daño”, enlentece la evaluación de los protocolos por las agencias reguladoras y por las comités éticos de investigación clínica, que miran con lupa si la seguridad del paciente está garantizada. El cociente beneficio-riesgo tiene que decantarse claramente a favor del primero.

En la II Jornada sobre los Ensayos Clínicos Fase I en España, celebrada en el Parque Científico de Barcelona el pasado 14 de junio, a la que asistimos un centenar de profesionales de los distintos entornos de la investigación clínica con fármacos, analizamos la situación de los ensayos clínicos (EECC) fase I en España en tres mesas redondas. Desde hace años, nuestro país ha sido y es un terreno abonada para la realización de EECC fases II-III. ¿Podemos decir lo mismo de los fases I? Esta fue la pregunta central de la interesante reunión.

En la primera mesa redonda moderada por María Cruz Caturla (Anapharm Bioanalytics, Barcelona), Amelia Martín Uranga comentó los entresijos del Proyecto BEST, una plataforma de medicamentos innovadores montada por Farmaindustria, que ya incluye 45 compañías farmacéuticas, 60 hospitales y 13 comunidades autónomas. Dijo también que en 2016 se habrían invertido 1.004 millones de euros en I+D de los cuales, 500 millones se dedicaron a EECC. Pero quizás, lo más interesante para los asistentes a la Jornada fue la tarta que Amelia presentó, la distribución por áreas y tipos, de los 816 estudios que aprobó la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en 2016. Dio cifras esperanzadoras acerca del crecimiento de los fases I en España, incluyendo los estudios de primeras dosis en seres humanos. Naturalmente, es el área oncológica la que ha crecido más, con un 51% del total de fases I que, lógicamente se hacen en pacientes, en las 37 Unidades de fase I registradas en BEST.

Amelia finalizó su exposición con una preocupación que compartimos todos a saber, los plazos de aprobación del estudio por la AEMPS (hasta 65 días) y los que atañen al contrato promotor-centro de investigación que, a veces, se extienden hasta los 100 días en las fases tempranas del desarrollo clínico de una nueva entidad química. Amelia aventuró una hipótesis que podría incrementar los fases I de primeras dosis en España: crear un procedimiento rápido de evaluación; la justificación de los plazos de 2 meses o más se basa en la revisión cuidadosa del protocolo, a fin de garantizar la seguridad de voluntarios sanos y pacientes. Sin embargo, contando con el personal experto adecuado, sí que se podría garantizar esa seguridad en un plazo más breve de tiempo gestionando con rapidez las aclaraciones necesarias. Por su parte, los contratos con los hospitales deben y pueden acelerarse, y sacarlos del cajón de la mesa de quien proceda con mucha más rapidez. También debería pensarse en la posibilidad de que se inicie el estudio (o que se gestionen sus etapas previas) simultáneamente con la evaluación del IMPD (“Investigational Medicinal Product Dossier”).

Carlos Herrero ofreció datos sobre los EECC que su empresa, Janssen-Cilag, hace en España. En su Departamento de Investigación Clínica trabajan 125 profesionales de los cuales, una veintena se dedican a fases I. En sus estudios participan 518 centros y en los fases I, 53. En 2016 se estudiaron 16 moléculas, 6 de ellas en primeras administraciones, particularmente en el área oncológica, aunque también hacen algún fase I en voluntarios sanos.

Concluyó su presentación con el mensaje de que la tendencia en Janssen-Cilag es a incrementarse el número de fases I que se hacen en España, oncológicos y de otras especialidades.

En representación de la AEMPS acudió Marta Godé Moreu. Recalcó que en el año y pico que lleva aprobada la nueva Normativa Europea de EECC, la AEMPS se ha adelantado a los demás países europeos en lo que concierne a su adaptación en España. Ofreció también algunas estadísticas y, concretamente en los fases I, mencionó que en el periodo 2015-2016, la AEMPS aprobó 258, un 59% de primeras administraciones en cáncer. Los plazos de aprobación de los estudios por la AEMPS, comentó Marta, se han acortado gradualmente.

Con ser esto cierto, surgió inevitablemente la comparación con otros países. Así María Cruz Caturla compartió con Amelia la idea de que España es un país con alto prestigio en investigación clínica, tanto en lo que concierne a las buenas prácticas clínicas (BPL) como al exquisito cuidado en garantizar la seguridad de los pacientes. Puso el ejemplo de Bélgica, en donde al parecer se cumple a rajatabla el plazo de 20 días máximo para aprobar los fase I. En España, la AEMPS puede a veces llegar a un dictamen incluso en plazos más cortos de 10-12 días; pero otras veces puede tardar 2-3 meses. Con esta variabilidad, los investigadores no se atreven a ofrecer a los promotores un plazo determinado para la iniciación del estudio, lo que conlleva ser menos competitivos a nivel internacional.

Si el tema de plazos es una barrera para atraer más fases I en España, también podría contribuir a ello el tema de precios. En la segunda mesa redonda, moderada por Miguel Puerro (Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla), Ignacio Galicia, uno de los farmacólogos clínicos del Instituto Fundación Teófilo Hernando (IFTH), presentó un estudio comparativo entre España y otros países, sobre los costes medios de un estudio fase I de bioequivalencia. Incluyó las gestiones y actividades de las distintas etapas como el protocolo y la puesta en marcha (CEIm, AEMPS, contrato), póliza de responsabilidad civil, fase clínica (pagos a voluntarios, personal médico y enfermería), análisis de laboratorio (analítica de reclutamiento y final), selección de sujetos, organización y desarrollo del estudio, material fungible sanitario, estancia hospitalaria, catering, costes indirectos), después de la fase clínica (envío de muestras al laboratorio de

bioanalítica), análisis de datos (farmacocinética, estadística), informe final, archivo y seroteca, control de calidad, monitorización. Excluyendo el coste de los niveles plasmáticos del fármaco en estudio, que realiza el laboratorio de bioanalítica, Ignacio Galicia concluyó que el coste por voluntario sano que participa en el estudio era el siguiente: 2000 euros en España, 1830 en Jordania, 3200 en Rumanía, 1830 en Chequia y 1000 en la India. Obviamente, estos datos no justifican que los promotores españoles hagan sus estudios de bioequivalencia fuera de España. Aparte de la lejanía, en el caso de la India el bajo coste puede salir más caro, ya que se han generado dudas sobre la calidad de algunos estudios, que la AEMPS ha detectado en algunos casos.

Si no es la calidad, ni el coste, ni la profesionalidad de los investigadores y farmacólogos clínicos de nuestras unidades, la pregunta, que también surgió en la Jornada I celebrada en Madrid en junio de 2016, en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma (UAM), continúa sin encontrar respuesta convincente: ¿por qué los promotores españoles, y algunas empresas multinacionales, no hacen más estudios fases I de bioequivalencia, o de nuevas administraciones con moléculas no oncológicas, en España?

La segunda mesa redonda se completó con otras dos intervenciones. Por una parte, Teresa Martí (Departamento de Salud de la Generalitat) comentó el tema de las acreditaciones de las 8 unidades fase I de Cataluña, el programa de garantía de calidad y las auditorías. Describió también la base de datos de voluntarios sanos, que evita su participación simultánea en dos ensayos clínicos, antes de que termine el periodo de blanqueo de uno de ellos. La segunda intervención corrió a cargo de Zuriñe Abajo, la responsable de EECC de Tecnalia, una empresa vasca en la que trabajan 1400 empleados de los cuales, 214 son doctores. Cuenta con 4.050 clientes y factura más de 100 millones de euros al año. Comentó algunos EECC con diseños especiales, caso de los inhaladores. También comentó que hacía EECC con nutraceuticos, un tema poco conocido y difícil, dada la variabilidad de los voluntarios sanos y los pacientes que participan en estos estudios. Describió un curioso estudio en el que se exploraba el ciclo vigilia-sueño con un nutraceutico y resaltó la conveniencia de incrementar la cultura del ensayo clínico en atención primaria.

La tercera y última mesa redonda fue harto original. La moderó Luisa García (Laboratorio de Bioanalítica Kymos) y estuvo dedicada a las técnicas más avanzadas para la identificación y cuantificación de pequeñas y grandes moléculas farmacológicas, así como a la acreditación de centros bioanalíticos y a la integridad de los datos. Jaume Pascual (Kymos) comentó las poderosas técnicas de espectrometría de masas para detectar metalofármacos, nanopartículas y proteínas con contenido en fósforo y azufre. Por su parte, Carles Celma (Kymos) expuso las técnicas para caracterizar los medicamentos biológicos, anticuerpos monoclonales y otras proteínas, con métodos inmunológicos (ELISA) y de radioinmunoensayo, entre otros. Los medicamentos biológicos biosimilares están emergiendo con fuerza ya que permitirán la sostenibilidad de su uso, al abaratar los costes prohibitivos de los biológicos. Por ello, la investigación y desarrollo de biosimilares es un campo que crecerá en los próximos años.

Octavi Colomina (TDV) se refirió a la integridad de los datos en los centros de bioanalítica. Mencionó las malas prácticas en la recogida de datos con poca rigurosidad y la cada vez menor relevancia de los datos recogidos en papel. La tendencia es clara: hay que gestionar los datos electrónicamente y contar con un servidor propio en el centro. Y hay que hacer formación continuada, auditorías internas de calidad, crear cultura de empresa con códigos éticos de integridad, fiabilidad y trazabilidad de los datos: crear mentalidad "Data Integrity", concluyó.

La última intervención de la Jornada corrió a cargo de Natalia Caparrós, que comentó los 1.200 estudios realizados en Anapharm y los contactos de su empresa con 50 agencias reguladoras. Se refirió a las guías de bioanálisis, que difieren entre ellas y al aumento de inspecciones que están sufriendo los centros bioanalíticos desde 2010. Comentó también la inspección que, por sorpresa, hizo la FDA a su empresa, de una meticulosidad extrema; duró una semana y la superaron con solvencia. Finalizó con un comentario a las buenas prácticas clínicas que garantizan la integridad de los datos como, por ejemplo, la recepción de muestras, y los contactos con unidades de fase I y promotores.

La II Jornada sobre los Ensayos Clínicos Fase I en España se coronó con un amplio debate. Los estudios fase I comienzan a abrirse camino en España. Ese camino parece más despejado

en el campo de las primeras administraciones de nuevos fármacos a pacientes oncológicos. Sin embargo, nos queda mucho camino por recorrer en el campo de las pequeñas moléculas, sean estudios de bioequivalencia o estudios de primeras administraciones de nuevas entidades químicas que inician su desarrollo clínico. Tenemos que recuperar la confianza de las empresas nacionales, y la de las multinacionales que operan en España, para que inviertan en I+D+i en nuestro país. En Alemania, el Reino Unido o en los EEUU, la inversión en I+D, en porcentaje de sus respectivos PIB, es considerablemente mayor que en España. Con una diferencia drástica: la inversión privada de ese porcentaje es de un 60-70%; en España es al revés, el mayor porcen-

taje corre a cargo del "Papá Protector Estado".

Comprendo que el promotor exija eficiencia, calidad y plazos predecibles en la realización de estudios clínicos fase I. Creo que en la Jornada quedó claro que nuestras unidades fase I ofrecen eficiencia y calidad equivalente a cualquier centro de excelencia investigadora del mundo. Pero ¿y los plazos? ¿Podremos ser más optimistas dentro de un año, cuando el Instituto Fundación Teófilo Hernando organice en junio de 2018 la III Jornada de los Ensayos Clínicos? A la primera Jornada asistimos 60 personas. A la II, organizada con meticulosidad y excelencia por nuestro IFTH en colaboración con Joan Puig y sus colaboradores de Kymos, hemos

asistido 100 participantes. Ello denota un creciente interés por esta actividad, que persigue tres objetivos (1), favorecer la amistad y la colaboración entre promotores, investigadores, reguladores y gestores de los estudios fases I; (2), asegurar la eficacia y la calidad, con plazos reducidos y predecibles, así como con costes competitivos de esos estudios; y (3), contribuir a incrementar el número de los estudios de fase I que podemos hacer en España durante la próxima década.

Antonio G. GARCÍA
Profesor Emérito
Universidad Autónoma de Madrid

ARTÍCULO

Infecciones bacterianas causantes de ingreso hospitalario en adultos: prevalencia, agentes causales y resistencias antibióticas

Miriam SAIZ RODRÍGUEZ, Daniel ROMERO PALACIAN, Francisco ABAD SANTOS

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

La mayoría de las bacterias son inofensivas, muchas son útiles y algunas, incluso, esenciales para la vida. Sin embargo, algunas pueden causar infecciones y enfermedades que supongan un problema para la salud.

Se han producido grandes avances en el conocimiento de las enfermedades infecciosas, pero estas siguen siendo unas de las principales causas de morbilidad, considerándose incluso la tercera causa de muerte (1). Por ejemplo, la sepsis produce una mortalidad 5 veces mayor que la producida por el síndrome coronario agudo o el accidente cerebrovascular (2). Entre un 5 y un 17% de las urgencias atendidas en los hospitales generales son enfermedades infecciosas (3), además de ser una de las principales causas de ingreso (23,3%) (4). Las infecciones más graves y frecuentes son las neumonías, infecciones del tracto urinario e infecciones del sistema nervioso central (5). Para todas ellas, la Guía de tratamiento empírico proporciona la información necesaria para prescribir el tratamiento antibiótico más adecuado (6). Es de vital importancia la correcta toma de decisiones en cuanto al diagnóstico y la antibioterapia, administrada generalmente de forma empírica (7,2).

El descubrimiento de la penicilina y el desarrollo de los antibióticos fue un hito de valor incalculable al permitir la curación de innumerables casos en los que una infección bacteriana amenazaba la vida de los pacientes (8). Sin embargo, el uso indiscriminado de los mismos en los últimos 50 años ha favorecido una presión selectiva, que ejercida sobre los microorganismos ha llevado a estos a desarrollar mecanismos de resistencia (8). La aparición de bacterias multirresistentes supone un grave problema de salud pública, ya que estas son capaces de diseminarse con una gran facilidad tanto de forma intrahospitalaria como extrahospitalaria. Detectar las infecciones de manera precoz puede evitar su diseminación (9), además es necesario recoger los resultados de sensibilidad y resistencia de los diferentes aislados para poder establecer una vigilancia epidemiológica eficaz.

Un estudio reciente realizado por nuestro grupo evaluó la prevalencia de las enfermedades infecciosas graves que fueron atendidas en el Servicio de Urgencias del Hospital de la Princesa y que requirieron ingreso hospitalario, con el fin de identificar los principales agentes causales de las mismas y describir el tratamiento y la evolución de los pacientes (10).

Se analizaron 337 pacientes, correspondientes a los ingresos del mes de marzo de 2016. Se observó que el 36% de los ingresos que se producen a través del Servicio de Urgencias se deben a una posible causa infecciosa, siendo las principales las respiratorias (47,2%), urinarias (19%) e intraabdominales (18,1%). De estos, el Servicio que más pacientes acogió fue Medicina Interna (29,4%), seguido de Neumología (24%), Digestivo (9,5%), Infecciosas (8,6%) y Cirugía General (5,9%).

El 46% de los pacientes fueron varones y la edad media fue de 72,3 años. El 53% de los casos se dieron en pacientes de 70-89 años. Tanto hombres como mujeres sufrieron principalmente infecciones respiratorias. El 93% de las infecciones fueron adquiridas en la comunidad, el 5% asociadas al cuidado sanitario y el 2% nosocomiales. Las infecciones más comunes entre las comunitarias y asociadas al cuidado sanitario fueron las respiratorias (alrededor del 50%), mientras que las más frecuentes en las nosocomiales fueron las urinarias (42,8%).

El 89% de los pacientes sufrían comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatías, neoplasias o EPOC. Esta última se

relacionó con la presencia de infecciones respiratorias ($p<0,001$). Como cabría esperar, también se vio asociación entre la presencia de uropatía y la incidencia de infecciones urinarias ($p=0,003$) así como el ser portador de catéter ($p=0,001$). Además, el 15,1% de los pacientes llegaron al Servicio de Urgencias bajo criterios de sepsis.

En un 87,5% de los pacientes se realizó algún estudio microbiológico, que incluían urocultivos, hemocultivos, cultivo de esputos, secreciones, líquidos

14%, a ampicilina en un 70% y a quinolonas en un 30%. El 50% de las cepas de *K. pneumoniae* fueron resistentes a fluoroquinolonas y amoxicilina-ácido clavulánico y el 60% a fosfomicina. En cuanto a *P. aeruginosa*, destaca la elevada resistencia a carbapenémicos, alrededor del 26%, y a fluoroquinolonas, alrededor del 45%. Además, el 60% de los aislados fueron resistentes a tobramicina. El porcentaje de *S. aureus* resistente a meticilina fue del 21%, además, la resistencia a fluoroquinolonas rondó el 20%. En cuanto a

torias predominaron las fluoroquinolonas, en las infecciones urinarias las cefalosporinas y en las intraabdominales las penicilinas combinadas con un inhibidor de las β -lactamasas (ver tabla 3). En un 2,6% de los casos no se administró tratamiento antibiótico, seguramente por no confirmarse la sospecha de causa bacteriana. La adecuación del tratamiento empírico por ajuste al antibiograma fue del 92%.

Respecto a la evolución del paciente, el 7,3% de los pacientes fallecieron, presentando una edad media significativamente mayor (82,1 años, $p=0,006$) que el resto de los pacientes. El porcentaje de muertes atribuibles a causa infecciosa fue del 66,7%. Cuando analizamos conjuntamente todos los factores de riesgo que pueden influir sobre la mortalidad observamos que la edad influye sobre la misma con una asociación significativa ($p=0,01$), incrementando un 5% el riesgo por cada incremento de un año de edad. A su vez, el hecho de ingresar con criterios de sepsis también se asoció significativamente a la mortalidad ($p=0,03$), aumentando alrededor de 3 veces más el riesgo de fallecimiento.

En lo que a la vigilancia epidemiológica se refiere, los servicios de urgencias aportan una gran cantidad de información sobre diversas enfermedades, entre ellas las causadas por agentes infecciosos. De modo que deben considerarse piezas fundamentales para la detección precoz, tratamiento y prevención de las infecciones emergentes y reemergentes (11). En el momento actual la gran mayoría de las

Tabla 1. Principales microorganismos identificados según el tipo de infección

Tipo de infección	Cultivo positivo	Sin aislados	Microorganismo	Prevalencia*
Respiratoria (n=159)	44 (27,7%)	18 (11,3%) no recogidos	<i>H. influenzae</i>	11 (25%)
			<i>P. aeruginosa</i>	5 (11,4%)
			<i>E. coli</i>	3 (6,8%)
Urinaria (n=64)	41 (64,1%)	23 (35,9%) no aislados	<i>E. coli</i>	20 (48,8%)
			<i>K. pneumoniae</i>	5 (12,2%)
			<i>P. aeruginosa</i>	4 (9,7%)
Intraabdominal (n=61)	26 (42,6%)	17 (27,9%) no recogidos	<i>E. coli</i>	9 (34,6%)
			<i>C. difficile</i> toxigénico	4 (15,4%)
			<i>E. faecalis</i>	2 (7,7%)
		18 (29,5%) no aislados	<i>E. faecium</i>	2 (7,7%)

*Prevalencia del microorganismo sobre los cultivos positivos según el tipo de infección.

estériles, exudados o coprocultivos. Los cultivos más frecuentemente realizados fueron el urocultivo, el hemocultivo y el exudado. Los cultivos sólo fueron positivos para algún microorganismo en el 46,5% de los casos. El porcentaje de aislados positivos en las infecciones respiratorias fue del 27,7%, en las urinarias del 64,1% y en las intraabdominales del 42,6% ($p=0,002$). Se lograron identificar un total de 57 microorganismos diferentes, entre los cuales los más frecuentes fueron *Escherichia coli* (22,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (9,1%), *Staphylococcus aureus* (6,4%), *Klebsiella pneumoniae* (5,9%), *Enterococcus faecium* (5%) y *Haemophilus influenzae* (5%). En la tabla 1 se detallan los principales microorganismos aislados según el tipo de infección. En el 13,9% de las infecciones se dio una co-infección de diferentes microorganismos bacterianos. Además, en el 34% de las infecciones respiratorias se detectó la presencia del virus Influenza. Del total, en 200 pacientes (59,3%) no se pudo identificar el microorganismo causante de la infección bien porque no se realizó estudio microbiológico o bien porque este fue negativo.

En cuanto al perfil de resistencias a antimicrobianos, se vio que las cepas de *E. coli* fueron resistentes a β -lactámicos de amplio espectro en un

los enterococos, *E. faecium* tuvo una elevada tasa de resistencia a ampicilina y fluoroquinolonas, cerca del 60%; *E. faecalis* presentó una resistencia a fluoroquinolonas cercana al 30%. Ninguno de ellos fue resistente a vancomicina. En general, se puede decir que los datos obtenidos siguen en cierta medida el patrón esperado si los com-

Tabla 2. Comparativa de los perfiles de resistencia de los microorganismos encontrados con los expuestos en la literatura. Datos de España en el año 2014. Fuente consultada: European Centre for Disease Prevention and Control. EARS-net (11).

Microorganismo	Tipo de resistencia	Porcentaje	Dato de referencia
<i>E. coli</i>	BLEE	14,3%	12,3%
	Carbapenemasas	0%	0,1%
	Fluoroquinolonas	30%	3,4%
<i>K. pneumoniae</i>	BLEE	50%	1,8%
	Carbapenemasas	30,8%	2,3%
	Fluoroquinolonas	50%	18,6%
<i>P. aeruginosa</i>	Imipenem	25%	18,5%
<i>S. aureus</i>	Meticilina	21%	2,2%

paramos con los datos de referencia (ver tabla 2).

Respecto a la prescripción de la antibioterapia, esta varía según el tipo de infección: en las infecciones respira-

infecciones las padecen los pacientes más ancianos (4). Sin embargo, los cambios fisiológicos e inmunológicos que ocurren con la edad complican la identificación y el diagnóstico de una infección en las personas de edad avanzada (12).

Tabla 3. Antibióticos más utilizados en el Servicio de Urgencias (SU) y de forma definitiva según el tipo de infección.

Tipo de infección	Antibióticos más utilizados en SU	Antibióticos más utilizados de forma definitiva
Respiratoria	Levofloxacino: 68 (34,7%)	Levofloxacino: 57 (29,4%)
	Amoxicilina/ácido clavulánico: 34 (17,3%)	Amoxicilina/ácido clavulánico: 39 (20,1%)
	Moxifloxacino: 13 (6,6%)	Moxifloxacino: 17 (8,8%)
	No uso antibiótico: 16 (8,2%)	No uso antibiótico: 3 (1,9%)*
Urinaria	Ceftriaxona: 27 (35,5%)	Cefuroxima: 11 (15,7%)
	Meropenem: 10 (13,1%)	Ceftriaxona: 9 (12,8%)
	Ertapenem: 5 (6,6%)	Meropenem: 8 (11,4%)
	No uso antibiótico: 4 (5,3%)	No uso antibiótico: 1 (1,4%)
Intraabdominal	Piperacilina/tazobactam: 18 (26,7%)	Amoxicilina/ácido clavulánico: 17 (24,6%)
	Carbapenémicos**: 12 (17,8%)	Ciprofloxacino: 9 (13%)
	Amoxicilina/ácido clavulánico: 8 (11,9%)	Piperacilina/tazobactam: 6 (8,7%)
	No uso antibiótico: 7 (10,4%)	No uso antibiótico: 3 (4,3%)

*En dos de los casos no se administró antibiótico pues el agente causante de la infección fue el virus Influenza. **Uso de ertapenem y meropenem

Es importante destacar que los procesos infecciosos suponen una elevada labor asistencial para el Servicio de

Urgencias, así como una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario. En este estudio se pudo confirmar

que las infecciones respiratorias, urinarias e intraabdominales son las más frecuentes en nuestro entorno.

REFERENCIAS

1. Pinner RW, Teutsch SM, Simonsen L, Klug LA, Graber JM, Clarke MJ, et al. Trends in infectious diseases mortality in the United States. JAMA. 1996 Jan 17;275(3):189-93.
2. González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibiotics and timing in infectious disease in the emergency department. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013 Mar;31(3):173-80.
3. Grupo de estudio de las infecciones en urgencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el área de urgencias. Emergencias, 2000; 12: 80-89.
4. Martínez Ortiz de Zárate M, González Del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM and cols. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. Emergencias, 2013; 25: 368-378.
5. Blanquer J, Solé-Violán J, Carvajal J, Lucena F. Infecciones comunitarias que requieren ingreso en UCI. Med Intensiva Soc Esp Med Intensiva Unidades Coronarias. 2010 Sep;34(6):388-96.
6. Comisión de Infecciones, Profilaxis y Política Antibiótica. Recomendaciones de tratamiento empírico de las infecciones. Hospital Universitario de la Princesa. 2o Edición. Octubre 2011.
7. Geary U, Kennedy U. Toma de decisiones clínicas en Medicina de Urgencias y Emergencias. Emergencias. 2010;22:56-60.
8. Khan SN, Khan AU. Breaking the Spell: Combating Multidrug Resistant 'Superbugs'. Front Microbiol. 2016;7:174.
9. Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M, Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: what should be expected in the future? Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2014 Dec;32 Suppl 4:17-23.
10. Saiz-Rodríguez M., Romero Palacian DR., Abad-Santos F. Infecciones como causa de ingreso urgente en adultos en un hospital terciario. IBJ Clin Pharmacol 2017 1(1):e0004.
11. Martínez Ortiz de Zárate M. Aspectos epidemiológicos de las infecciones en las Áreas de Urgencias. Emergencias, 2001; 13, 44-50.
12. Kline KA, Bowdish DM. Infection in an aging population. Curr Opin Microbiol. 2016 Feb;29:63-7.



"La prevalencia de infección nosocomial ha sido de 8,45% en 2016, inferior a la del año 2015 que fue 11,27%".

"El uso inadecuado de los antibióticos se asocia a un rápido aumento de las resistencias bacterianas".

Uso de fármacos para la hipertensión en el anciano

María José HERNÁNDEZ MARTÍNEZ

Servicio de Farmacología Clínica Hospital Universitario de La Princesa

La hipertensión es un problema muy común en el anciano (mayores de 60 a 65 años). Alcanza una prevalencia del 60-80%. Los datos del estudio Framingham han demostrado que la presión sistólica aumenta y la diastólica disminuye después de los 60 años de edad y que una hipertensión sistólica aislada corresponde a un 65-75 % de los casos de hipertensión en los ancianos.

Según un nuevo estudio, una disminución excesiva de la tensión arterial no parece beneficiar a pacientes mayores de 60 años, sobre todo con tensiones arteriales por debajo de 120 mmHg. De hecho, se asocia con un aumento de eventos cardiovasculares y riesgo de caídas. Se debería tener un control moderado pero no demasiado agresivo de la tensión arterial. A medida que nuestros pacientes envejecen, en muchos casos no son necesarios fármacos para la tensión arterial, especialmente si sufren bajadas de tensión.

Se hizo un estudio para determinar si el riesgo de caídas asociado a tratamiento antihipertensivo se veía compensado con los beneficios cardiovasculares. Se evaluó una muestra longitudinal de 5157 participantes mayores de 65 con hipertensión arterial conocida en tratamiento con fármacos para la tensión. En este estudio la edad media de los participantes fue de 75 años de los cuales el 58% eran mujeres.

Todos los participantes del estudio fueron tratados con un solo fármaco antihipertensivo entre 2008 y 2010. Dos años más tarde se completó una encuesta de salud en la que se pre-

guntó sobre las caídas que requirieron tratamiento médico y la aparición de enfermedades cardiovasculares (accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio e insuficiencia cardíaca aguda). Se utilizó regresión logística múltiple para calcular los cambios netos en la tensión, controlada desde el punto de vista médico, según la edad y el sexo. El riesgo de caídas que requirieron tratamiento aumentó con la edad y fueron más frecuentes que los eventos cardiovasculares en la muestra (14% vs 6%).

Para el 64% de los pacientes, el tratamiento dio lugar a una tensión arterial sistólica de 121 a 159 mmHg, que fue considerada adecuada. Para el 18% de los pacientes, una tensión arterial sistólica inferior a 120 mmHg, que se consideró excesiva. En este grupo de pacientes, la presión sistólica media fue de 110 mmHg.

Cuando los eventos cardiovasculares y las lesiones por caídas fueron considerados en conjunto para pacientes mayores de 73 años, el daño asociado cuando los pacientes fueron manejados con terapias farmacológicas agresivas se hizo evidente. La diferencia de eventos entre un tratamiento adecuado y un tratamiento excesivo fue significativa ($p < 0,05$).

Las limitaciones del estudio incluyeron la falta de múltiples medidas de tensión a lo largo del tiempo y falta de datos sobre las dosis y tipo de fármacos antihipertensivos.

Las directrices para el tratamiento de la hipertensión según la Octava Comisión Nacional recomiendan tratamiento farmacológico para conseguir tensio-

nes por debajo de 150 mm Hg para pacientes mayores de 60 años que no tienen diabetes o enfermedad renal crónica. Pero no dicen nada sobre qué hacer con tensiones por debajo de 120 mmHg.

Por otra parte, la Asociación Americana del Corazón recomienda tratamiento de la hipertensión con tensiones de 140/90 mmHg hasta los 80 años, después de lo cual el objetivo debe ser menor de 150/90 mm Hg.

Pero las caídas no son el único riesgo. Hay un estudio que evidencia que la progresión de la disminución cognitiva fue mayor en pacientes de edad avanzada cuyas tensiones arteriales sistólicas se encontraban por debajo de 128 mmHg.

La conclusión a la que se llega es que para tensiones arteriales sistólicas por debajo de 120 mmHg en edad avanzada son probablemente demasiado bajas como para recibir tratamiento farmacológico.

Dado que ningún estudio publicado ha encontrado ventaja para tratar la tensión sistólica por debajo de 120 mmHg, el objetivo más seguro para los pacientes ancianos con hipertensión sería 120 a 140 mmHg para los menores de 80 años y 130 a 150 mmHg para los mayores de 80 años.

Por el contrario, se piensa que el 18% de los pacientes tratados en exceso en este estudio disminuyó la tensión sistólica por debajo de 120 mmHg fue debida a una combinación de medicamentos y enfermedades.

REFERENCIAS

1. Burt, VL, Whelton, P, Roccella, EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305.
2. Franklin, SS, Gustin, W IV, Wong, ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308.
3. Kannel, WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 1996;275:1571.
4. Mossello E, Pieraccioni M, Nesti N, et al. Effects of low blood pressure in cognitively

impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med.* 2015; 175 (4): 578-85.

Nota: Adaptado de: Loudon K. Aggressive Antihypertensive Drug Use Can Harm Elderly. *Medscape*. May 26, 2015. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/845396>



"La receta médica puede ser identificada con una pegatina del paciente".

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015

Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Fecha de publicación: 21/02/2017

Introducción

El dolor se define como una experiencia sensorial o emocional desagradable resultante de un daño tisular real o potencial. Es un importante problema de salud, siendo el dolor crónico una de las principales causas de las consultas médicas. Se define como dolor crónico aquel cuya duración es supe-

rior a 3 meses o mayor de la esperada tras la cicatrización o curación de la enfermedad subyacente (1).

El tratamiento del dolor crónico comprende estrategias tanto farmacológicas como no farmacológicas. Dentro de las farmacológicas se encuentran los analgésicos no opioides, opioides y coadyuvantes (utilizados para prevenir

o tratar los efectos secundarios de los analgésicos o potenciar la analgesia de estos últimos).

Los fármacos opioides constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides centrales y periféricos inhibiendo la transmisión de la entrada nociceptiva y la percepción del dolor (2).

Son ampliamente aceptados para el tratamiento del dolor agudo severo y del dolor crónico de moderado a severo que no responde a otros tratamientos. El uso de estos medicamentos se asocia con desarrollo de dependencia física y adicción (3), lo cual está siendo un importante problema de salud en países desarrollados debido al potencial riesgo de abuso de estas sustancias.

A continuación se presenta el consumo extrahospitalario de este grupo terapéutico de los últimos años. Cabe reseñar que la serie refleja exclusivamente el consumo de opioides dispensados con cargo a receta del Sistema Nacional de Salud y no incluye datos de receta prescrita en atención médica privada o en el ámbito hospitalario.

El método utilizado para el presente estudio se encuentra disponible en el documento de esta misma serie titulado "Finalidad de los informes y método". Los subgrupos de la clasificación ATC estudiados han sido los N02AA (alcaloides naturales del opio), N02AB (derivados de la fenilpiperidina), N02AC (derivados de la difenilpropilamina), N02AE (derivados de la oripavina), N02AX (otros opioides).

Comentarios

El consumo de opioides en España ha pasado de 7,25 DHD (dosis diaria definida/1000 habitantes y día) en el año 2008 a 13,31 DHD en el año 2015 lo que supone un incremento del 83,59% (Tabla 1, Figura 1).

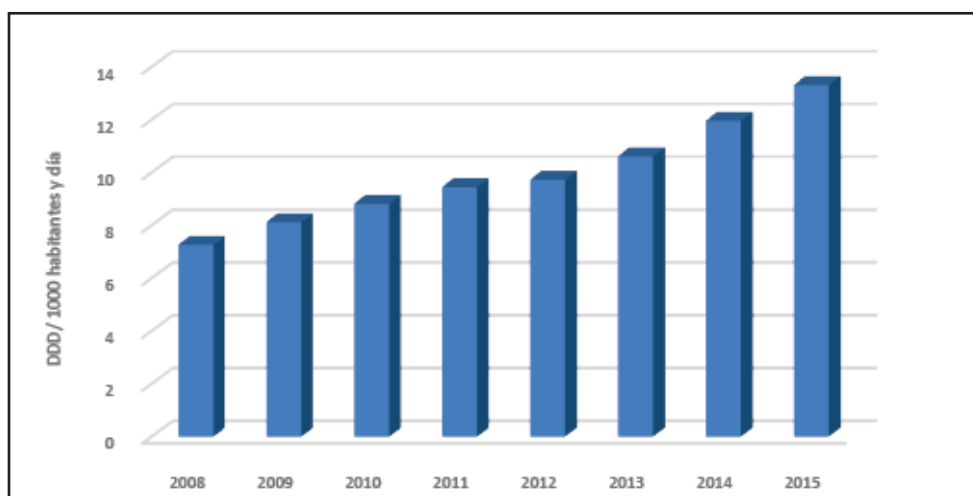


Figura 1. Consumo de opioides en España de 2008 a 2015

Tabla 1. Utilización de opioides en España. Datos expresados en DDD/1.000 hab y día. Sistema Nacional de Salud

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Total Otros opioides	4,26	4,85	5,41	5,90	6,09	6,63	7,49	8,74
Tapentadol hidrocloreuro	-	-	-	0,01	0,09	0,16	0,29	0,46
Tramadol	2,47	2,66	2,79	2,89	2,82	2,91	3,07	2,99
Tramadol, combinaciones	1,79	2,19	2,62	3,00	3,18	3,56	4,13	5,29
Total Derivados de la fenilpiperidina	1,43	1,57	1,64	1,75	1,81	1,96	2,23	2,33
Fentanilo	1,43	1,57	1,64	1,75	1,81	1,96	2,23	2,33
Total Alcaloides naturales del opio	0,85	0,93	0,97	1,02	1,04	1,12	1,27	1,32
Codeína en combinación	0,61	0,61	0,57	0,53	0,47	0,49	0,52	0,51
Dihidrocodeína	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	-	-	<0,01	-
Hidromorfona hidrocloreuro	<0,01	0,05	0,09	0,11	0,11	0,09	0,08	0,06
Morfina	0,15	0,15	0,16	0,16	0,17	0,18	0,20	0,21
Oxicodona	0,08	0,12	0,15	0,14	0,12	0,11	0,11	0,11
Oxicodona, combinaciones	-	-	<0,01	0,08	0,17	0,25	0,36	0,43
Total Derivados de la oripavina	0,66	0,71	0,75	0,76	0,77	0,87	0,94	0,92
Buprenorfina	0,66	0,71	0,75	0,76	0,77	0,87	0,94	0,92
Total Derivados de la difenilpropilamina	0,05	0,04	0,02	<0,01	-	-	-	-
Dextropropoxifeno hidrocloreuro	0,05	0,04	0,02	<0,01	-	-	-	-
Dextropropoxifeno napsilato	<0,01	-	-	-	-	-	-	-
Total general	7,25	8,10	8,79	9,44	9,71	10,58	11,93	13,31

Durante este periodo la oferta de opioides se ha mantenido más o menos estable en lo que respecta a nuevos principios activos, tan solo se ha incorporado tapentadol y oxicodona en combinación y han desaparecido dihidrocodeína y dextropropoxifeno cuyos consumos no eran muy elevados.

Sin embargo, se han comercializado nuevas formas farmacéuticas para fentanilo tanto orales (comprimidos sublinguales, películas, comprimidos bucales...) como nasales. Ha aumentado también el número de presentaciones (hidromorfona, oxicodona, fentanilo, buprenorfina).

Globalmente, durante este periodo ha aumentado el consumo del subgrupo denominado Otros opioides de 4,26 a 8,74 DHD, de los Derivados de la fenilpiperidina de 1,43 a 2,33 DHD, de los Alkaloides naturales del opio de 0,85 a 1,32 DHD y de los Derivados de la oripavina de 0,66 a 0,92 DHD (ver Figura 2).

Ha disminuido el consumo de los Derivados de la difenilpropilamina (0,05 DHD en el 2008 hasta su desaparición en el año 2012 debido a la suspensión de la comercialización de dextropropoxifeno, el único principio activo de este subgrupo, en octubre de 2010 por riesgo de sobredosis potencialmente mortal).

El subgrupo más utilizado ha sido el de Otros opioides, aumentando su consumo de 4,26 DHD en el 2008 a 8,74 DHD en el 2015 y representando un 65,66% del consumo total de opioides en ese mismo año (ver Figura 3). El consumo mayoritario se debe al tramadol en combinación, cuyo consumo ha aumentado de 1,79 DHD en el 2008 a 5,29 DHD en el 2015, mientras que el consumo de tramadol como monocomponente se ha mantenido más o menos estable (de 2,47 a 2,99 DHD). El consumo de tapentadol ha sido creciente desde el momento de su autorización a finales de 2010 (0,01 DHD en el 2011 a 0,46 DHD en el 2015), aunque en términos absolutos este incremento no es representativo.

Los siguientes subgrupos más utilizados han sido los Derivados de la fenilpiperidina (Figura 4), que integra fentanilo como único principio activo del subgrupo, con un consumo creciente (1,43-2,33 DHD), representando el 17,51% del consumo de opioides en el año 2015, principalmente en su forma transdérmica (84% del total del consumo de fentanilo).

Entre los alcaloides naturales del opio (0,85-1,32 DHD), destaca el aumento de la oxicodona en combinación, cuyo consumo ha ido creciendo desde su autorización en el año 2010, representando el 32,58% del consumo de este grupo en el 2015 (Figura 5). La codeína en combinación sigue siendo la más consumida del subgrupo en 2015, aunque ha experimentado un ligero descenso a lo largo del periodo (0,61- 0,51 DHD). La morfina ha experimentado un ligero aumento del consumo (0,15-0,21 DHD). La dihidrocodeína como analgésico fue retirada del mercado en el año 2012.

La buprenorfina es el único derivado de la oripavina disponible, con un consumo creciente (0,66-0,92 DHD) se debe prácticamente en su totalidad a su forma transdérmica (98,91%).

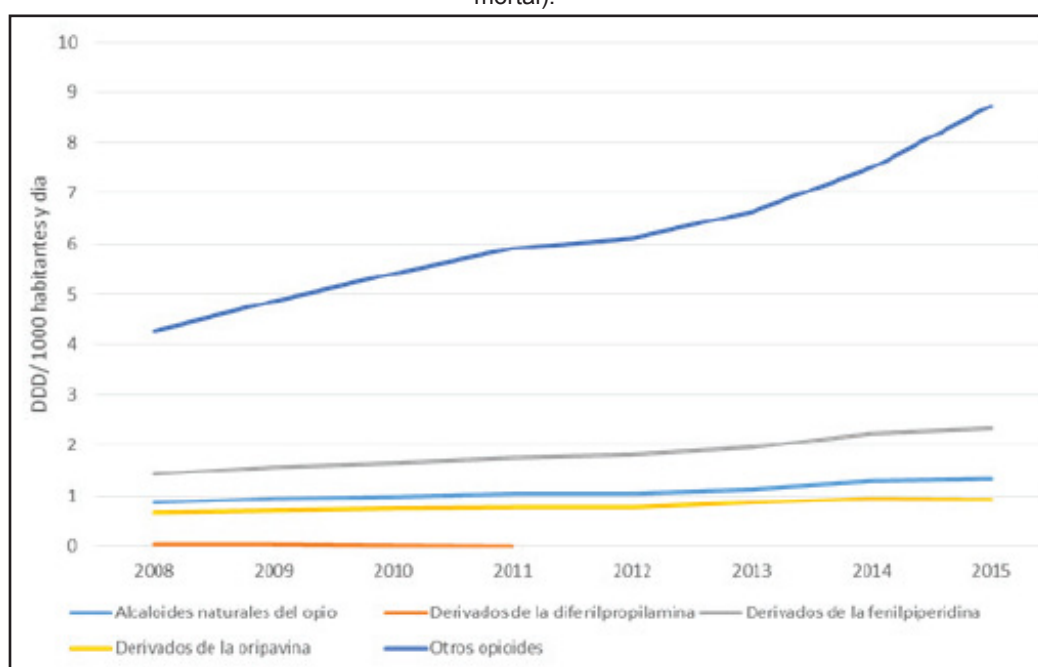


Figura 2. Consumo de opioides por subgrupos

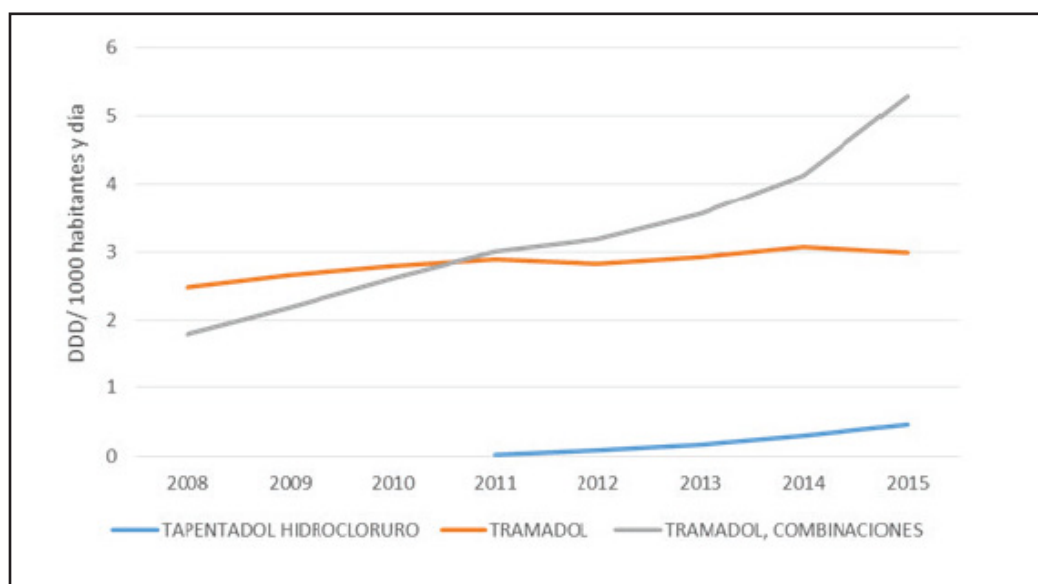


Figura 3. Consumo de otros opioides

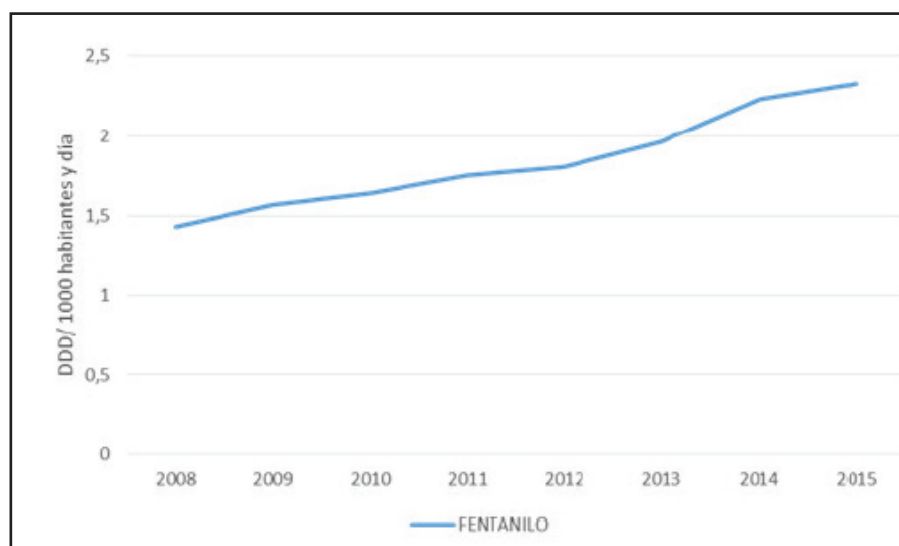


Figura 4. Derivados de la fenilpiperidina

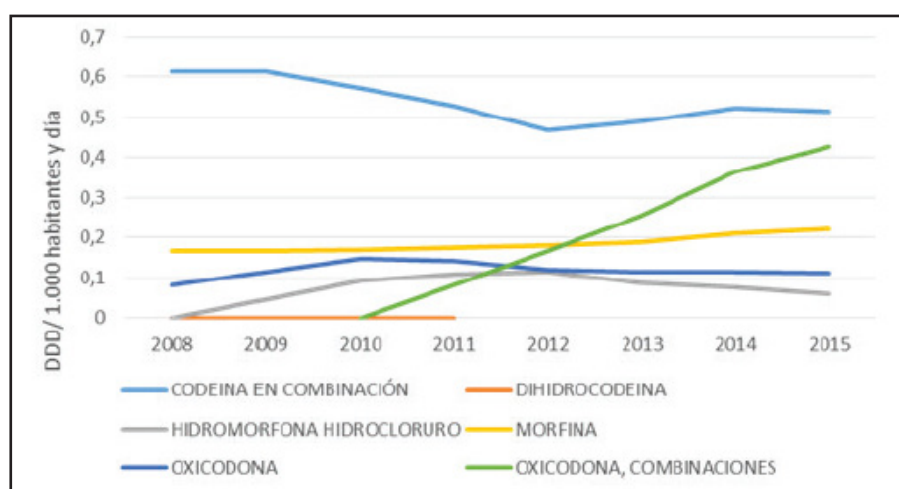


Figura 5. Consumo de alcaloides naturales del opio

Por principios activos, los más utilizados han sido el tramadol, solo o en combinación, que corresponde a un 62,21% del consumo de todo el grupo, fentanilo, con un 17,51% del total del consumo del grupo, cuyo aumento ha sido facilitado por la gran oferta de presentaciones y formas farmacéuticas disponibles, buprenorfina con un 6,91% del total del consumo de opioides en el año 2015.

No se han incluido en el estudio morfina parenteral, oxycodona parenteral, buprenorfina parenteral, petidina ni pentazocina debido a su nula o escasa utilización extrahospitalaria.

REFERENCIAS

1. International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain Suppl S1-S226, 1986.
2. Anita Gupta, Richard Rosenquist. Use of opioids in the management of chronic non-cancer pain. En UpToDate; (Acceso Enero 2017).
3. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. MMWR Recomm Rep. 2016 Mar 18; 65(1):1-49.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Implementación de la farmacogenética en la clínica

Patricia SÁNCHEZ JIMÉNEZ, Miriam SAIZ RODRÍGUEZ
Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

En los últimos años, los avances en las pruebas genéticas han hecho posible la predicción de la respuesta a fármacos de los pacientes con ciertas variaciones genéticas. Pero su aceptación por parte de los clínicos está siendo muy lenta. Según los resultados de la encuesta nacional de la Asociación Médica Americana realizada en 2012 (1), solo el 13% de más de 10.000 médicos encuestados solicitaron un análisis farmacogenético en los últimos 6 meses, a pesar de que el 98% de ellos

está de acuerdo en que la respuesta a fármacos puede estar influenciada por las variaciones genéticas.

Se espera que en un futuro cercano la farmacogenética, prescripción guiada por genotipo, se convierta en una rutina de la práctica clínica. Mientras tanto, los principales esfuerzos se centran en probar que los análisis farmacogenéticos tienen utilidad en la clínica y pueden facilitar a los clínicos la elección del fármaco a prescribir o el ajuste de dosis necesario para cada paciente,

traduciéndolos en mejores resultados en términos de eficacia y seguridad.

¿Tiene utilidad la farmacogenética en la clínica?

La variabilidad genética que se da en todos los genes puede tener un efecto crítico sobre las proteínas que codifican, influyendo en ocasiones sobre la respuesta a los fármacos. Es el caso de los conocidos como farmacogenes, aquellos que codifican enzimas meta-

bolizadoras de fármacos. Según el genotipo de un paciente para un farmacogen se le puede clasificar en uno de los 5 fenotipos distintos que describen la actividad enzimática: metabolizadores ultrarrápidos, metabolizadores rápidos, metabolizadores normales, metabolizadores intermedios y metabolizadores lentos. También existen otros genes que codifican las enzimas diana de los fármacos, donde éstos tienen efecto. La presencia de variaciones en estos genes hacen que los pacientes puedan ser más sensibles o resistentes a ciertos fármacos.

Por tanto, conociendo la información sobre la variabilidad genética de un paciente podemos ayudar a los clínicos en la labor de elegir la medicación más idónea o la dosis correcta para cada paciente.

Por ejemplo, un paciente con una variación genética asociada a un metabolismo lento del anticoagulante warfarina, podría experimentar un sangrado importante con una dosis normal del medicamento. Por el contrario, un paciente con una variante asociada con un metabolismo rápido de la warfarina no conseguiría alcanzar la dosis terapéutica con la dosis normal, por lo que tendría gran riesgo de sufrir un infarto cerebral o un tromboembolismo.

Según Edith A. Nutescu, Doctora en Farmacia, directora del Centro de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacoeconomía de la Universidad de Illinois, en el Colegio de Farmacia de Chicago, la warfarina está considerada entre los 10 tratamientos que provocan más hospitalizaciones debido a una reacción adversa. Fármacos como este, que son los más propensos a la aparición de efectos adversos, hospitalizaciones y que, por tanto, generan un mayor uso de recursos, deberían estar claramente en el radar de la farmacogenética. Con sólo seleccionar las variantes de los 2 genes más influyentes en el metabolismo y la sensibilidad de la warfarina, CYP2C19 y VKORC1, respectivamente, se podría ajustar la dosis óptima de tratamiento y prevenir la aparición de los efectos adversos en los pacientes.

Desde 2012 la FDA (U.S. Food and Drug Administration) ha registrado más de un millón de reacciones adversas medicamentosas por año (2). En opinión de Geoffrey S. Ginsburg, Doctor en Medicina, director del Centro de Genómica Aplicada y Medicina de Precisión en la Universidad de Duke, muchas de estas reacciones adversas se podrían haber prevenido utilizando los análisis farmacogenéticos. Además,

según Peter H. O'Donnell, Doctor en Medicina, Director asociado en el Centro de Terapias Personalizadas de la Universidad de Chicago, el objetivo de la farmacogenética es evitar el uso del ensayo y error, lo que aporta seguridad al paciente y aumenta la eficacia de la medicación que éste recibe, disminuyendo la probabilidad de sufrir una reacción adversa. Por tanto, los defensores de la farmacogenética dicen que este campo es un recurso emergente que mejora la seguridad del paciente.

Por otra parte, Mark A. Frye, Doctor en Medicina, profesor y Presidente del Departamento de Psiquiatría y Psicología de la Clínica Mayo, cree que el tercio de pacientes con trastorno depresivo mayor que no responde satisfactoriamente al tratamiento antidepresivo y que sufren reacciones adversas graves, se podrían beneficiar de los análisis farmacogenéticos. Se ha visto que las variaciones genéticas pueden contribuir de forma diferencial a la relación riesgo-beneficio (3). Pero también el doctor Frye piensa que es necesaria más investigación clínica que ayude a entender mejor el valor añadido que tienen las pruebas genéticas para los pacientes, dado que dicho valor puede significar muchas cosas como una mejora más rápida, una completa remisión de los síntomas, menos probabilidad de efectos adversos, mejor calidad de vida para los pacientes, menos costes de hospitalización, etc.

Implementación de la farmacogenética en la clínica

En un artículo publicado en Nature en 2015 (4), de Mary V. Relling, Doctora en Farmacia, presidenta del Departamento de Ciencias Farmacéuticas en el Hospital de Investigaciones Infantiles St Jude, se afirma que actualmente el 7% de los medicamentos aprobados por la FDA se ven afectados por los farmacogenes heredables "inducibles" y un 18% de los fármacos de las prescripciones ambulatorias en USA. Entre estos fármacos se incluyen los citados anteriormente, antidepresivos y anticoagulantes, además de antivirales, agentes quimioterápicos, inmunodepresores, analgésicos y estatinas. Todos ellos hacen que el campo de la farmacogenética sea importante para la medicina de precisión en una gran variedad de especialidades médicas.

A pesar de la promesa de la farmacogenética, la aceptación de los clínicos se ha frenado por la falta de orientación en su implementación y de datos clínicos y científicos. Además, aunque la FDA ha incluido la información far-

macogenética en las fichas técnicas de más de 150 medicamentos, en muchos casos los resultados de los test genéticos no se aplican en la prescripción.

Por ello y para ayudar a los médicos en la implementación de la farmacogenética, a nivel internacional, el CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) ha escrito de forma no lucrativa unas guías sobre los pares de gen-fármaco que pueden influir en la prescripción de fármacos y que se consideran con un alto nivel de evidencia, procedente tanto de ensayos clínicos controlados y aleatorizados como de otros estudios clínicos (5). El CPIC, que Relling co-lidera, ha identificado más de 300 pares de gen-fármaco de interés, de los cuales la mitad de ellos tiene una prescripción basada en la genética. Asimismo el grupo ha comunicado también en las guías de práctica clínica la existencia de 13 genes cuyas variantes genómicas heredables afectan a la respuesta de más de 30 fármacos.

En 2010 la Universidad de Vanderbilt sacó un panel farmacogenético preventivo testado en sangre para buscar un grupo de pacientes con variantes genéticas "inducibles" con altas probabilidades de necesitar esta información en el futuro. Un estudio actual del panel de Vanderbilt encontró que el 91% de casi 10.000 pacientes genotipados presentaban 1 de las 14 variantes asociadas con 5 de los pares de interacción gen-fármaco (6).

Solo unas pocas instituciones de investigaciones clínicas en USA han empezado a implementar los análisis farmacogenéticos. Muchos detractores de su ejecución como Muin J. Khoury, Doctor en Medicina, Director de la Oficina de Genómica en la Salud Pública (OPHG) en el centro de Prevención y Control de Enfermedades, piensan que son insuficientes los resultados obtenidos para justificar los análisis de forma rutinaria fuera del ámbito de la investigación. La OPHG ha encontrado evidencias insuficientes en varios pares de gen-fármaco recomendados por la FDA como pueden ser los test relacionados con las variantes genéticas asociadas al abacavir (antirretroviral), carbamazepina (antiepiléptico), ivacaftor (fármaco para tratar la fibrosis quística), warfarina (anticoagulante), entre otros.

Por todo ello, la comunidad dedicada a la farmacogenética se está esforzando en construir evidencias con suficiente peso que demuestren el valor clínico real de la implementación de la farmacogenética en la clínica. Como ejemplo

de esta línea, Julie A. Johnson, Doctora en Farmacia, Decana y distinguida profesora en el Colegio de Farmacia en la Universidad de Florida y la cual lidera el proyecto IGNITE (Implementing Genomics in Practice), ayudada por su equipo, se encargan del seguimiento de las métricas de implementación de la farmacogenética, como son la tasa de adopción y los cambios en las terapias farmacológicas iniciadas tras el análisis de los resultados.

Barreras para la implementación

Además de todas las dificultades que hemos visto anteriormente, existe otra barrera adicional para la implementación de la farmacogenética en la clínica, que es la falta de herramientas que tienen los médicos para entender y usar las pruebas en la práctica clínica habitual.

Con este fin, la página web IGNITE ofrece una herramienta de recursos

para los sistemas de salud y los clínicos (7), como por ejemplo alertas implementadas en la información clínica electrónica del paciente y tablas con resultados decisivos de los análisis para ayudar en la toma de decisiones.

Por otra parte el CPIC está constantemente actualizando las guías existentes para proporcionar más tablas y datos que puedan ser directamente cargadas en el sistema electrónico de información clínica, facilitando así la implementación de los análisis genéticos. Además existe una publicación del CPIC en la revista *Genetics and Medicine* (8) en la que se normalizan los términos farmacogenéticos, de forma que puedan ser interpretados exactamente igual por todos los sistemas de salud.

Otra gran barrera a la que se enfrenta la implementación de la farmacogenética en la clínica es el coste de los análisis genéticos. Pues aunque tienen un mayor coste-efectividad que la aproximación tradicional, siguen te-

niendo un elevado coste económico que no todos los sistemas de salud pueden hacer frente, a pesar de que el coste de estos análisis genéticos sigue bajando cada vez más.

A pesar de todas estas barreras, los expertos en el campo aseguran que quienes actualmente no estén pensando en la forma de incorporar la farmacogenética en su práctica clínica habitual, dentro de los próximos 3-5 años se encontrarán a la cola del desarrollo, cuando las evidencias acumuladas sean enormes y las guías prácticas estén incorporadas al área de la genética clínica.

Por último comentar una frase que dijo el doctor O'Donnell a la revista JAMA: "Mi visión es que algún día, probablemente en un futuro no muy lejano, veremos la idea de tratar a todos los pacientes que tiene la "misma" enfermedad con un mismo fármaco como una simple práctica arcaica".

REFERENCIAS

- 1 Stanek, E. J., Sanders, C. L., Taber, K. A., Khalid, M., Patel, A., Verbrugge, R. R., & Frueh, F. W. (2012). Adoption of pharmacogenomic testing by US physicians: results of a nationwide survey. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91 (3), 450-458.
2. S.Food and Drug Administration (s.f.): Reports Received and Reports Entered into FAERS by Year. Acceso a través de: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070434.htm>
3. Nassan, M., Nicholson, W. T., Elliott, M. A., Vitek, C. R. R., Black, J. L., & Frye, M. A. (2016, July). Pharmacokinetic pharmacogenetic prescribing guidelines for antidepressants: a template for psychiatric precision medicine. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 91, No. 7, pp. 897-907). Elsevier.
4. Relling, M. V., & Evans, W. E. (2015). Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*, 526 (7573), 343-350.

5. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) (s.f): Guidelines. Acceso a través de: <https://cpicpgx.org/guidelines/>
6. Van Driest, S., Shi, Y., Bowton, E., Schildcrout, J., Peterson, J., Pulley, J., Denny, J. and Roden, D. (2014). Clinically Actionable Genotypes Among 10,000 Patients With Preemptive Pharmacogenomic Testing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 95: 423-431.
7. Implementing Genomics in Practice (IGNITE). (s.f). Toolbox for Clinicians: How to Get Started: Implementing Genomic Medicine. Acceso a través de: <https://ignite-genomics.org/spark-toolbox/clinicians/>
- 8 Caudle, K. E., Dunnenberger, H. M., Freimuth, R. R., Peterson, J. F., Burlison, J. D., Whirl-Carrillo, M., ... & Relling, M. V. (2016). Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genetics in Medicine*.

ENSAYOS CLÍNICOS

Los hospitales públicos que realizan más investigación son más eficientes

Una investigación de la Universidad Carlos III de Madrid (UC3M) y de la IE Business School ha puesto de manifiesto que los hospitales públicos que generan más publicaciones científicas son también más eficientes en la atención a los pacientes.

Los investigadores han empleado una base de datos del Ministerio de Sanidad, que comprende resultados de 189 hospitales públicos españoles durante más de una década (entre 1996 y 2009) para evaluar la relación causa-efecto de la investigación clínica y básica sobre la eficiencia de estos centros de salud públicos. Para ello,

han medido la repercusión que tiene la I+D+i en el tiempo de permanencia de los pacientes en los hospitales. De esta forma, los expertos, cuyo trabajo ha sido publicado en la revista *Research Policy*, han comprobado que tanto la investigación básica como la clínica tienen un efecto beneficioso en la eficiencia hospitalaria.

Aquellos hospitales que son capaces de producir más conocimiento, en términos de publicaciones científicas, van a ser también los mejores hospitales, tanto en diagnóstico como en tratamiento u operaciones quirúrgicas. De este modo, contribuyen a reducir la

estancia media de los enfermos en los hospitales y reducir el coste sanitario. Por el contrario, si se reduce o penaliza la actividad investigadora de los médicos, estos van a estar menos preparados con lo que, en última instancia, llevará a un incremento en los costes sanitarios. Es decir, dañar la investigación puede tener efectos muy fuertes en los costes globales sanitarios.

Asimismo, el estudio también ha analizado el impacto económico que tiene la I+D sobre la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud (SNS), a través de la reducción del coste que entraña el que los pacientes estén menos tiem-

po ingresados. Se ha calculado que si se incrementara la producción científica de forma significativa, se reduciría el gasto sanitario alrededor de un uno por ciento. Del mismo modo, los factores más importantes que afectan a la eficiencia de los hospitales son sus características, los recursos humanos,

la actividad diagnóstica, la inversión y la capacidad de absorción de conocimiento.

Por lo tanto, hay que promocionar la investigación, porque esto tendría unos efectos muy claros en el medio largo plazo en forma de mejoras en la

eficiencia y reducciones en el coste del sistema sanitario. Finalmente, también han encontrado que la investigación desarrollada en los hospitales afecta al mismo tiempo a otros aspectos como la reducción de la mortalidad o a mejorar la seguridad del paciente.

REFERENCIAS

García-Romero A, Escribano A, Tribó JA. The impact of health research on length of stay in Spanish public hospitals. *Research Policy* April 2017; 46 (3): 591-604.

FARMACOVIGILANCIA

HERCEPTIN® (trastuzumab): necesidad de monitorización cardíaca para reducir la frecuencia y gravedad de la disfunción ventricular izquierda y de la insuficiencia cardíaca congestiva

Nota de Roche publicada con fecha 22 de marzo de 2017

Para reducir la frecuencia y gravedad de la disfunción ventricular izquierda y de la insuficiencia cardíaca congestiva asociada al tratamiento con Herceptin® (trastuzumab) se deberán seguir, tanto el algoritmo de tratamiento, como las recomendaciones sobre monitorización cardíaca que aparecen recogidas en la Ficha Técnica del medicamento. En este sentido, los aspectos más destacados a tener en cuenta son los siguientes.

- Durante todo el tiempo que dure la terapia con trastuzumab se deberá repetir con periodicidad trimestral, la misma evaluación cardiológica indicada para antes de iniciar el tratamiento.
- Tras suspender el tratamiento, se deberá continuar con la monitorización de manera semestral hasta que se alcancen 24 meses de la última administración del medicamento. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclinas se recomienda seguimiento adicional, realizando controles anuales hasta cumplidos los 5 años desde la última administración del producto, o durante más tiempo si se obser-

vase un descenso continuo de la FEVI.

- No se debe administrar concomitantemente trastuzumab y antraciclinas para el tratamiento del cáncer de mama metastásico (CMM) o para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.
- Se deberán seguir las instrucciones de interrupción del tratamiento que aparecen detalladas en la sección 4.2 de la Ficha Técnica de Herceptin (trastuzumab): Posología y forma de administración, entre las que se incluye: "si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y se debe repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas".
- Si durante la terapia con trastuzumab el paciente llegara a desarrollar insuficiencia cardíaca sintomática, se deberán administrar los medicamentos habitualmente utilizados para tratar esta patología. La mayoría de los

pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes mejoraron tras la administración de tratamiento estándar, que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina (BRA) y un betabloqueante.

- La medición de la FEVI sigue siendo el método de elección para llevar a cabo la monitorización de la función cardíaca; los biomarcadores pueden constituir una herramienta de apoyo para los pacientes con un riesgo específico de experimentar ICC pero no pueden reemplazar la evaluación de la FEVI por ECO o angiografía radioisotópica (MUGA).
- Los médicos prescriptores deben insistir a otros médicos responsables del seguimiento de pacientes tratados con trastuzumab sobre la importancia de continuar con la monitorización cardíaca de manera regular según lo establecido en la Ficha Técnica del medicamento.



"Los medicamentos sujetos a una vigilancia más estricta de su seguridad se identifican por un triángulo negro (▼) y son aquellos que contienen nuevos principios activos, son medicamentos biológicos de reciente autorización o requieren datos o estudios adicionales posteriores a la autorización".

▼ **UPTRAVI (selexipag): contraindicado el uso concomitante con inhibidores potentes de citocromo P450 2C8 (p.ej. gemfibrozilo)**

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

Referencia: MUH (FV), 5/2017

- Se contraindica el uso concomitante de Upravi (selexipag) con inhibidores potentes del citocromo P450 2C8 (CYP2C8) (p.ej., gemfibrozilo), ya que los datos indican que puede aumentar 11 veces la exposición al metabolito activo de selexipag, incrementando el riesgo de reacciones adversas.
- Se debe considerar un ajuste de la dosis de selexipag cuando se administra junto con un inhibidor moderado del CYP2C8 (p.ej., clopidogrel, deferasiro, teriflunomida) o se suspende la administración de este último.

Selexipag es un medicamento de reciente comercialización, indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS, en terapia de combinación en pacientes controlados, de forma insuficiente, con un antagonista del receptor de la endotelina (ARE) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5). También está indicado en monoterapia en pacientes que no son candidatos a estas terapias. Tanto selexipag como su metabolito activo (ACT-333679), que es aproximadamente 37 veces más potente, son agonistas del receptor de la prostaciclina (IP). La estimulación del receptor IP mediada por ambos provoca efecto vasodilatador, antiproliferativo y antifibrótico. La farmacocinética de selexipag y de su metabolito activo ha sido investigada en varones sanos, en presencia de gemfibrozilo, un inhibidor potente del CYP2C8. Los resultados de ese estudio mostraron que mientras la exposición a selexipag aumentó aproximadamente 2 veces, la exposición a su metabolito activo lo hizo aproximadamente 11 veces.

En este estudio, el número y la intensidad de las reacciones adversas notificadas tras la administración concomitante de selexipag y gemfibrozilo fueron superiores (20/20 [100% de los sujetos]) a las notificadas tras la administración únicamente de selexipag (15/20 [75.0% de los sujetos]). Este hecho resulta consistente con el aumento en la exposición al metabolito activo, el principal contribuyente de los efectos farmacodinámicos de selexipag. Por tanto, este aumento en la exposición al metabolito activo, puede tener como resultado la aparición de reacciones adversas que pueden conducir a la interrupción del tratamiento. En base a ello se ha contraindicado el uso concomitante de selexipag e inhibidores potentes del CYP2C8 (p.ej., gemfibrozilo). No se ha estudiado el efecto de los inhibidores moderados del CYP2C8 (p.ej., clopidogrel, deferasiro, teriflunomida) sobre la exposición a selexipag y su metabolito activo, pero se debe considerar un ajuste de la dosis de selexipag cuando se administra junto con un inhibidor moderado de CYP2C8 o se suspende la administración de este último. En cuanto al uso

junto con inductores del CYP2C8, en este mismo estudio en varones sanos se observó que el uso concomitante de rifampicina y selexipag, no afecta a la exposición a este último, pero reduce a la mitad la exposición al metabolito (ACT-333679). Por lo tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de selexipag si se usa de forma concomitante con rifampicina u otros inductores del CYP2C8 (p.ej. carbamacepina, fenitoína, efavirenz, hierba de S. Juan). La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir las recomendaciones de uso establecidas en la ficha técnica de Upravi y en particular, en cuanto a las interacciones con otros medicamentos que puedan suponer un ajuste de dosis.

Se recuerda que existen unos materiales informativos de seguridad para profesionales y pacientes, relacionados con el ajuste de dosis, los cuales se pueden consultar en la web de AEMPS (<https://www.aemps.gob.es/cima/materiales.do>) y solicitarse en formato impreso al laboratorio titular de Upravi.

▼ **Cotellic (cobimetinib): Advertencias adicionales en relación con el riesgo de hemorragia y rabdomiólisis.**

El cobimetinib es un inhibidor reversible, y oral que bloquea la ruta de las proteínquinas activadas por mitógenos (MAPK) y está indicado en combinación con vemurafenib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico con una mutación BRAF V600.

La hemorragia es una reacción adversa conocida para Cotellic. Debido a que se han notificado eventos hemorrágicos graves incluyendo hemo-

rragia intracraneal y del tracto gastrointestinal, se han establecido nuevas recomendaciones de dosificación. Se aconseja interrumpir el tratamiento con Cotellic si la hemorragia es de grado 3 ó 4 y dicho tratamiento no se reiniciará si la hemorragia fue de grado 4 ó cerebral. Adicionalmente se advierte que cobimetinib debe emplearse con cuidado en pacientes con factores de riesgo de sangrado.

Asimismo se han notificado casos de rabdomiólisis y elevaciones de la creatinina fosfoquinasa (CPK) en sangre. Para prevenir una rabdomiólisis se realizarán determinaciones de CPK y creatinina al inicio del tratamiento y después mensualmente. En caso de confirmarse rabdomiólisis o que se determine una elevación de CPK sintomática o elevación asintomática de CPK de grado 4, se deberá interrumpir el tratamiento con Cotellic.

SEGURIDAD DEL PACIENTE

Compromiso por la calidad de las sociedades científicas en España

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.

Como objetivos secundarios se han marcado los siguientes:

- Evitar la yatrogenia secundaria a la realización de intervenciones innecesarias.

- Disminuir la variabilidad en la práctica clínica.
- Contribuir a difundir entre los profesionales sanitarios el compromiso con la calidad y la eficiencia de los cuidados.
- Contribuir a difundir entre la población la utilización adecuada de recursos sanitarios.

Este proyecto se puso en marcha por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en coordinación y como respuesta a una propuesta de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) para acordar recomendacio-

nes de "no hacer" basadas en la evidencia científica.

GuíaSalud es responsable de la coordinación metodológica.

Además de los objetivos definidos este proyecto promueve la colaboración y el trabajo conjunto de las Sociedades Científicas de nuestro país para la mejora continua de la calidad de la atención sanitaria.

Se pueden consultar todas las recomendaciones en la página web: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sccc.htm

Asociación Española de Cirujanos RECOMIENDA

1. No realizar colecistectomía en pacientes con colelitiasis asintomática.
2. No mantener sondaje vesical más de 48 horas tras cirugía gastrointestinal.
3. No prolongar más de 24 horas, tras un procedimiento quirúrgico, los tratamientos de profilaxis antibiótica.
4. No realizar profilaxis antibiótica de rutina para la cirugía no protésica limpia y no complicada.
5. No indicar antibioterapia postoperatoria en apendicitis no complicada.

Asociación Española de Urólogos RECOMIENDA

1. No realizar TAC de estadiaje ni Gammagrafía ósea en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado si el PSA es menor de 10 y el Gleason es menor de 8.
2. No tratar la vejiga hiperactiva sin excluir otras patologías que puedan causar sintomatología similar
3. No restringir la ingesta de calcio en los pacientes con litiasis renal cálcica recidivante si su dieta se considera adecuada.
4. En pacientes asintomáticos y con PSA inferiores a la normalidad, no realizar determinaciones de PSA en intervalos inferiores a 1 año.
5. No realizar estudios de fertilidad, tanto en la mujer como en el varón, sin disponer de al menos dos seminogramas que no cumplan parámetros de normalidad

Asociación Española de Cardiólogos RECOMIENDA

1. No usar como primera línea de tratamiento clopidogrel en monoterapia tras un infarto de miocardio.
2. No prescribir fibratos de forma rutinaria para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular
3. No utilizar de forma rutinaria antagonistas de canales de calcio para reducir el riesgo cardiovascular después de un infarto de miocardio
4. No usar en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, por sus efectos adversos (empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, proarritmia, muerte) agentes antiarrítmicos (con especial énfasis en los del grupo I-C).
5. En pacientes con fibrilación auricular persistente en los cuales se ha corregido la causa de la misma (ej. infección pulmonar o fiebre) y se ha llevado a cabo con éxito cardioversión, no se recomienda el uso de antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal, a no ser que haya factores de riesgo para la recurrencia.

Asociación Española de Pediatría RECOMIENDA

1. No retrasar la antibioterapia empírica ante la sospecha de enfermedad meningocócica invasiva por el hecho de obtener cultivos (sangre y/o líquido cefalorraquídeo).
2. No realizar, de forma rutinaria, electroencefalograma ni estudios de neuroimagen (TAC, RM), en niños y niñas con convulsión febril simple.
3. No dar antibióticos de forma rutinaria a niños y niñas con gastroenteritis.
4. No utilizar test serológicos para el diagnóstico de la enfermedad celiaca en niños y niñas, antes de que el gluten haya sido introducido en la dieta.
5. No se recomienda el uso rutinario de la radiografía de tórax en la bronquiolitis aguda.

CASOS FARMACOTERÁPICOS del Servicio de Farmacología Clínica

Mujer epiléptica tratada con fenitoína y tamoxifeno

Caso clínico:

Se trata de una mujer genotipada como citocromo P450 2D6 (CYP2D6) metabolizador normal, que toma fenitoína de forma crónica para trastorno convulsivo. Los niveles de endoxifeno 2 meses después de empezar el tamoxifeno fueron de 4.72 nmol/l, el nivel más bajo que habían visto en pacientes metabolizadores normales para CYP2D6 (n=195).

El tamoxifeno se metaboliza por el CYP3A4 a N-desmetiltamoxifeno y éste por el CYP2D6 a endoxifeno, metabolito activo. Los metabolizadores lentos para el CYP2D6 pueden tener niveles más bajos de endoxifeno y una eficacia re-

ducida, pero esta paciente es metabolizadora normal. Además, inhibidores del CYP2D6 pueden producir ese mismo efecto, pero la fenitoína no inhibe esa enzima.

Por otro lado, se ha visto que inductores del CYP3A4, en concreto la rifampicina, reducen los niveles de tamoxifeno (AEMPS). En la ficha técnica de la fenitoína no consta que sea un inductor del CYP3A4, pero si se han publicado trabajos que lo demuestran (Rabinowicz et al., 1995; Kamiguchi et al., 2010; Telft et al., 2013).

Por tanto la fenitoína, actuando como inductor del CYP3A4, favorece la elimina-

ción de tamoxifeno en lugar de su transformación a endoxifeno, lo que confirma que los niveles bajos en esta paciente.

Se trata del primer caso que documenta el grado de inducción en términos de niveles de tamoxifeno y de endoxifeno durante la terapia concomitante con fenitoína, y este efecto probablemente resultaría en pérdida de la eficacia terapéutica de tamoxifeno. La fenitoína no debería usarse con tamoxifeno por periodos prolongados, excepto que se realice una monitorización del fármaco (endoxifeno).

Teresa CABALEIRO

REFERENCIAS

1. Gryn SE, Telft WA, Kim RB. Profound reduction in the tamoxifen active metabolite endoxifen in a patient on phenytoin for epilepsy compared with a CYP2D6 genotype matched cohort. *Pharmacogenet Genomics* 2014;24(7):367-9.
2. Rabinowicz AL, Hinton DR, Dyck P, Couldwell WT. High-dose tamoxifen in treatment of brain tumors; interaction with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995;36(5):513-5.
3. Kamiguchi N, Aoyama E, Okuda T, Moriwaki T. A 96-well plate assay for CYP4503A induction using cryopreserved human hepatocytes. *Drugs Metab Dispos* 2010;38(11):1912-6.
4. Telft WA, Gong LY, Dingle B, Potvin K, Younus J, Vandenberg TA, Brackstone M, Perera FE, Choi YH, Zou G, Iegan RM, Tirona RG, Kim RB. CYP3A4 and seasonal variation in vitamin D status in addition to CYP2D6 contribute to therapeutic endoxifen level during tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(1):95-105



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; egonzalezr@salud.madrid.org; danielrafael.romero@salud.madrid.org; mhmartinez@salud.madrid.org; francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org