



:: ÍNDICE ::

► *Resumen informe EPINE-2016*

► *Cinco mitos relaciona- dos con las vacunas. Conceptos erróneos y miedos*

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



EDITORIAL

- Crónica de las Sesiones Clínicas Generales.

ARTICULO

- Resumen informe EPINE-2016.
- Cinco mitos relacionados con las vacunas. Conceptos erróneos y miedos

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

- Estrategia para la reducción del consumo crónico de benzodiazepinas en la Comunidad de Madrid
- Medicamentos y conducción

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- La medicina de precisión mejora la supervivencia en pacientes con cáncer refractario sin incrementar los gastos.

ENSAYOS CLÍNICOS

- Estudio SILVER: Uso de sirolimus en pacientes trasplantados de hígado con carcinoma hepatocelular.

FARMACOVIGILANCIA

- Flutamida: casos graves de hepatotoxicidad asociados al uso fuera de condiciones autorizadas.
- Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes de contraste con gadolinio

SEGURIDAD DEL PACIENTE

- Compromiso por la calidad de las sociedades científicas en España

Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

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

TÉCNICO DE LABORATORIO:

María Talegón García

SECRETARIA 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?c=Page&cid=1142682458124&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPAGE%2FHPR1_ServiciosPrincipal

Crónica de las Sesiones Clínicas Generales

La vida está salpicada de hábitos que la enriquecen. Para mí, la asistencia y participación activa en las "Sesiones Clínicas Dr. Jesús Hurtado" de los viernes es una religión. Aprendo y me divierto. Dos actividades que no tienen precio.

¿Qué pensará el joven estudiante de medicina, o el residente, de estas dos palabras, aprender divirtiéndose?. Los estudiantes no acuden a la Sesión General porque, aducen, tienen otras actividades académicas programadas a la misma hora. Sería interesante dejar libre de obligaciones académicas la hora de 8:30 a 9:30 horas de la mañana de los viernes, para ver si algunos estudiantes se animan a venir a las sesiones clínicas. En cuanto a los residentes, poco puedo decir. Vienen esporádicamente a alguna sesión, sobre todo si su temática está relacionada con su especialidad. ¿Se imaginan que todos hiciéramos lo mismo?. Si así fuere, la audiencia se nutriría tan solo del personal de cada uno de los servicios que presentan la sesión que les toca. ¡Sería como una sesión más del Servicio!

El latido del corazón de los Servicios de esta casa, lo marca la sesión clínica interna de cada uno de ellos. El latido del corazón de La Princesa lo marca la "Sesión Clínica General Dr. Hurtado" del viernes. Dependiendo de la temática, el corazón late con más o menos fuerza; a veces, el latido es tan débil que se sostiene gracias a la asistencia de unos cuantos aficionados, entre los que me encuentro.

En lo que va de 2017 he aprendido en las sesiones las incógnitas del síndrome doloroso regional complejo (Unidad de Dolor), el abordaje farmacológico del dolor y la terapéutica apoyada en la farmacogenética (Farmacología Clínica), los determinantes nutricionales y estilos de vida en el anciano (Medicina Preventiva y Salud Pública), los notables avances en el abordaje terapéutico en el paciente con un accidente cerebrovascular, que se atiende vía Código Ictus (Neurología), los llamativos avances en coloproctología (Cirugía General y Digestiva), el tratamiento de la hidradenitis supurativa (Dermatología), las nuevas terapias para la leucemia mieloide aguda (Hematología), el manejo de la pancreatitis crónica (Digestivo) o la problemática de la coinfección por virus VIH y VHC (Medicina Interna-Infeciosas).

Esta rica y variada temática refleja la complejidad de la medicina de hoy. Ello justifica la especialización y hasta la superespecialización, caso del traumatólogo experto en la cirugía de la mano o del oftalmólogo aficionado a los conos, bastones, células ganglionares, células amacrinas o las células de Müller de la retina. A primera vista no parece realista intentar que un superespecialista se interese por alguno de los temas tratados en las sesiones clínicas antes mencionadas. Sin embargo, cabe preguntarse si ese especialista se siente médico del cuerpo humano, integral y globalmente considerado en sus dimensiones física y psíquica. Es posible que sienta curiosidad por estar al día en los llamativos avances médicos. Pero el tiempo es limitado y sería poco menos que imposible abarcar las novedades diagnósticas y terapéuticas de todas las áreas médicas mediante la consulta bibliográfica. La Sesión Clínica General nos facilita la tarea pues los ponentes, generalmente residentes, hacen una revisión bibliográfica exhaustiva y, en una hora, nos ponen al día sobre los avances habidos en el tema objeto de la sesión.

Hay otro aspecto de las sesiones que es francamente interesante. Se relaciona con la experiencia del Servicio en el tema propuesto, incluyendo el tipo de pacientes y sus características; ocasionalmente se presentan también datos de investigación clínica derivados de la experiencia asistencial del

Servicio. Conviene conocer lo que se investiga en la Casa. Y no solo eso; la colaboración entre Servicios es frecuente y necesaria para abordar integralmente muchas enfermedades, aspecto que se discute con frecuencia en las sesiones. Además, si se incluyen una o dos historias clínicas de pacien-

tes que sufren la enfermedad en discusión, tanto mejor.

Tras mi jubilación hace unos meses de mis quehaceres en el Servicio de Farmacología Clínica, continúo con el gusanillo de asistir a las "Sesiones Clínicas Dr. Jesús Hurtado" de los vier-

nes. ¿Por qué será, residentes y estudiantes?

Antonio G. GARCÍA

Profesor Emérito

Universidad Autónoma de Madrid

ARTÍCULO

Resumen informe EPINE-2016

Cesar ORILLE GARCÍA y José Ramón VILLAGRASA FERRER

Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública

Introducción

El Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) es un estudio multicéntrico de vigilancia de las infecciones nosocomiales, mediante el análisis de un corte anual de prevalencia. Está considerado de interés sanitario por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, como indicador de calidad asistencial.

En España, lleva realizándose, de forma anual, desde 1990 -promovido por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)-, con la participación voluntaria de hospitales del territorio nacional.

El EPINE sirve de instrumento metodológico para determinar la prevalencia de infección nosocomial en los hospitales participantes de manera homogénea y estandarizada. Secundariamente, mediante datos agregados, permite obtener la prevalencia de las infecciones según Comunidades Autónomas (CCAA) y también a nivel nacional.

Este año, han participado en el estudio 281 hospitales de toda España y, se han recogido datos de más de 57.000 pacientes.

En el año 2016 se ha llevado a cabo la **27ª edición del estudio EPINE** en el Hospital Universitario de La Princesa (HUP). La fase de recogida de datos tuvo lugar durante el mes de mayo de 2016.

Datos generales

Se estudiaron **343 pacientes**, ingresados en el **HUP** en el momento del estudio, cuya edad media fue de 66'38 años, El 52'77% eran de sexo masculino.

Datos de infección

Se registraron 26 pacientes con infección nosocomial (IN) adquirida en el presente ingreso; la prevalencia de infección nosocomial de 7'58% (4'77-10'39). Cinco pacientes ingresaron con infección nosocomial, tres adquiridas en otro hospital y dos en el propio centro. En total 31 pacientes tenían infección relacionada con la asistencia sanitaria.

En 2015, en la Comunidad de Madrid, la prevalencia de IN según el estudio EPINE ha sido del 6,96%. A nivel nacional, la prevalencia de IN fue de 8'92% (8,68-9,17).

Con infección **comunitaria** se registraron 82 pacientes, siendo la prevalencia de infección comunitaria de 23'91% (18'30-27'18). En 2015, la comunitaria era del 21'45%.

La **estancia media** global de los pacientes incluidos en el estudio (N=343) fue de 13,67 días. En cambio, la estancia media de los pacientes con infección nosocomial (n=26) fue de 42,5 días (DE 43'90 días), mientras que la estancia media de los que padecieron infección comunitaria (n=78) fue de 11,96 días (DE 19'55).

De los 343 pacientes incluidos en el estudio, un 27'11% presentaba algún tipo de neoplasia, un 82'80% llevaba catéter vascular y un 49'27% estaba en

tratamiento con antimicrobianos.

El uso de antimicrobianos, según la especialidad de la planta o unidad asistencial fue: en UCI (61'11%), especialidades médicas (62'16%) y especialidades quirúrgicas (37'59%).

Se aislaron un total de 117 microorganismos en las muestras, de los cuales 35 en IN y 82 en IC. Los más frecuentes fueron *E. coli* 8, *K. pneumoniae* 7 y *Pseudomonas aeruginosa* 6.

La prevalencia de pacientes con infección nosocomial, según la especialidad de la planta o unidad asistencial fue: UCI (5'76%), especialidades médicas (6'76%) y especialidades quirúrgicas (12'06%).

La distribución de los pacientes hospitalizados, según la **puntuación de McCabe** y, prevalencia de pacientes con infección nosocomial (IN) fue:

- *Enfermedad no fatal*: el 66'18% de los pacientes ingresados. (Prevalencia de IN de 2'14%).
- *Tardíamente fatal*: el 28'57% de los pacientes ingresados. (Prevalencia de IN 25'71%).
- *Rápidamente fatal*: el 5'25% de los pacientes ingresados. (Prevalencia de IN de 11'58%).

De los 31 pacientes con infección nosocomial, por localización las infecciones nosocomiales más frecuentes, fueron las infecciones quirúrgicas (35'48%) seguidas de las infecciones urinarias (29'03%) e infecciones respiratorias (19'35%).

En 2012 se amplió la recogida de información con el consumo de solución

alcohólica para la higiene de manos, y como indicador el consumo en litros por 1.000 estancias (tabla 1).

En 2015 tenemos una utilización de 23'6 litros por 1000 estancias, utiliza-

ción superior a los 19'5 litros de media de los datos comunicados por 205 hospitales en 2012. La tendencia en la serie es ascendente.

Una visión temporal

En el Hospital Universitario de La Princesa desde 1991 hasta 2016 hemos visto oscilaciones importantes de la prevalencia de IN, con mínimas de 5% y máximas de 14'1%. Hay que tener en cuenta que las fluctuaciones son muy amplias como lo son los intervalos de confianza (figura 1).

Un dato muy importante es el denominador que utilizamos, que son las camas ocupadas cuando se hace la recogida de datos. Observamos un descenso de pacientes ingresados, de forma paulatina los primeros años y muy marcada en los últimos. Hemos pasado de un máximo de 518 a un número de 343 (figura 2).

Tabla 1. Consumo de solución alcohólica para higiene de manos en el H. U. de La Princesa.

Año	Litros sol. alcohólica	Estancias	Litros/1000 estancias
2011	1.316	142.786	9,41
2012	1.980	135.424	14,62
2013	2.490	133.658	18,62
2014	2.882	136.350	21,1
2015	3.217	136.299	23,6

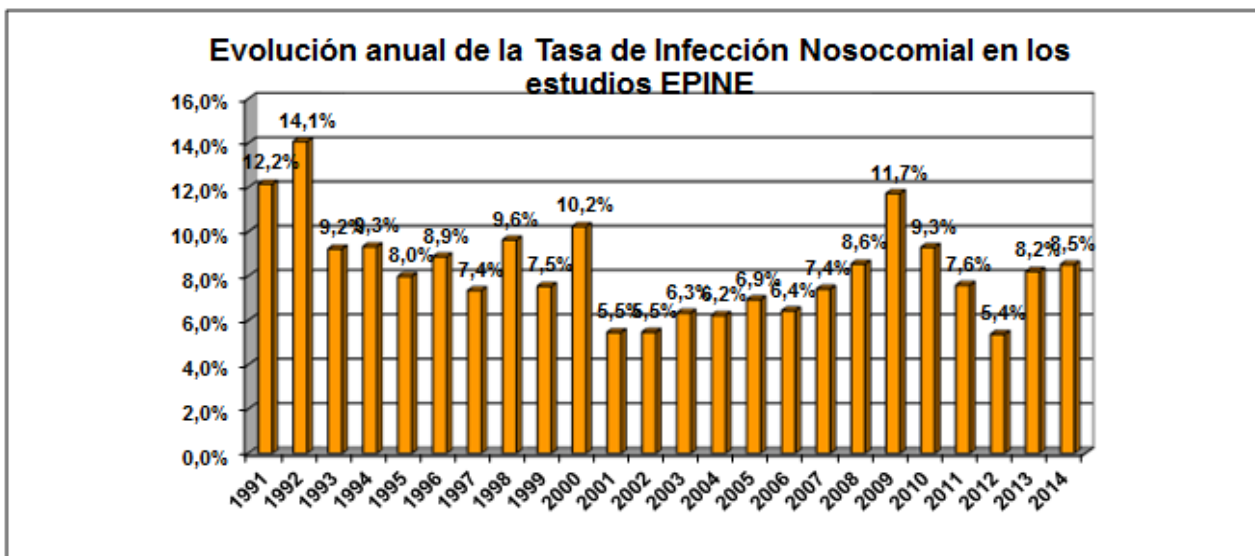


Figura 1. Evolución anual de TI de Infección Nosocomial en el H.U. de La Princesa.

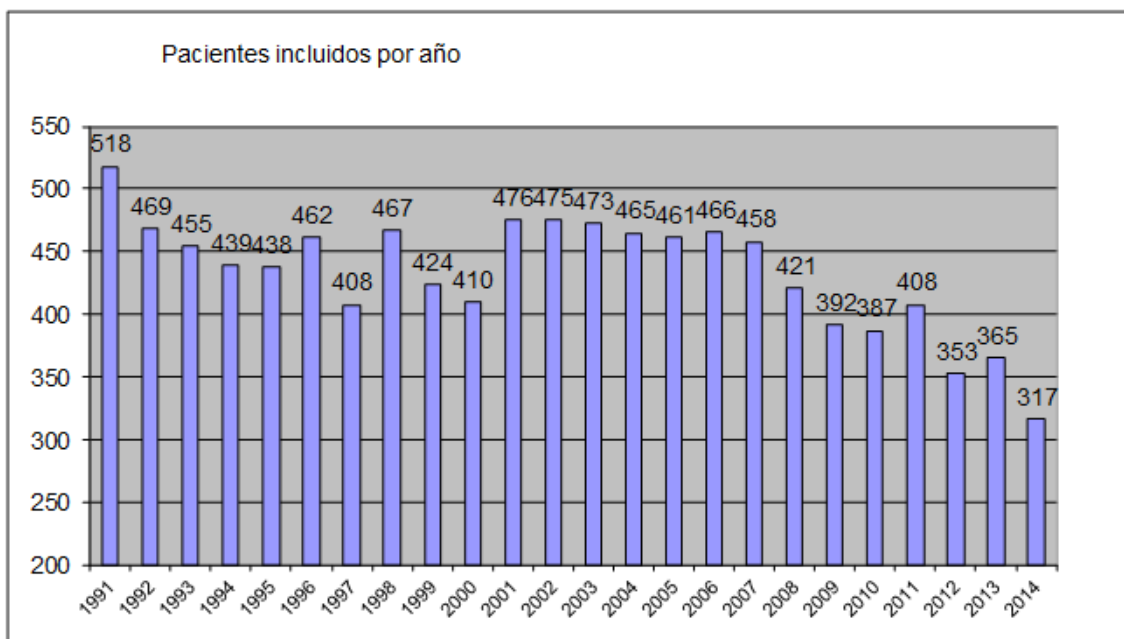


Figura 2. Número de pacientes incluidos en el estudio por año.

La disminución de pacientes en los estudios de prevalencia penaliza los resultados de infección, ya que los pacientes son dados de alta rápidamente, mientras que los infectados permanecen más tiempo, haciendo que el numerador (infectados) sea alto y el denominador (ingresados) bajo.

A la disminución de pacientes, se añade que cada vez son más complejos, como muestra vemos la evolución de la edad media que se ha pasado de 57'8 a 66'38 años de media de edad de los pacientes ingresados (figura 3). La mediana todavía es mayor, este año se mantiene en los 70 años.

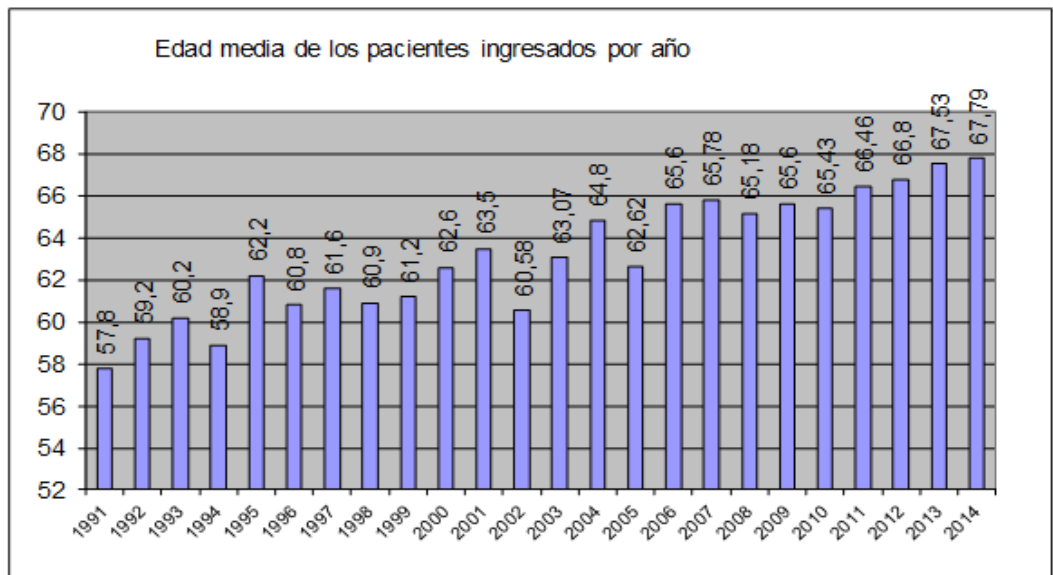


Figura 3. Edad media de los pacientes estudiados en cada año.

CONCLUSIONES:

- El EPINE es un estudio de prevalencia. Se trata de un estudio de corte transversal, que muestra la situación en un momento dado y, por lo tanto, con las limitaciones de este tipo de estudio, que puede dar gran variabilidad en los datos.
- En el Hospital U. de La Princesa, en el momento del estudio se recogió información de 343 pacientes ingresados, con una edad media de 66,38 años.

- La prevalencia de IN ha sido de 8'45%, inferior a la del año 2015, que fue 11'27%. Los resultados están en la línea con el 6,96%, obtenido en la Comunidad de Madrid, y el 8,92% de los Hospitales de España.
- EL consumo de soluciones alcohólicas en el hospital ha pasado a estar por encima de la media de los hospitales que participaron en el estudio.

Para más información:

- consultar en la página web: <http://hws.vhebron.net/epine/> en la que se podrá obtener:
- Diapositivas sobre el diseño del estudio
- Diapositivas EPINE 1990-2014
- Informe España 2014
- contactar con el **Servicio de Medicina Preventiva (tlfno.: 915202348)**

Cinco mitos relacionados con las vacunas. Conceptos erróneos y miedos.

Sarahí Elizabeth VALDEZ ACOSTA

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa.

La discusión sobre la eficacia y seguridad de las vacunas ha llevado a debates sobre la vacunación en general, y especialmente en poblaciones definidas.

Mito 1: La vacunación ya no es necesaria.

La creencia de que la vacunación ya no es necesaria deriva del malentendido de que la mayoría de las enfermedades por las que han sido vacunados han desaparecido. Es cierto que las enfermedades que solían ser comunes en el pasado (difteria y poliomielitis en-

tre otras), se asociaron con una considerable morbilidad, actualmente son raras en los países desarrollados por la presencia de vacunas que han reducido su incidencia, a tal punto que las personas y algunos profesionales de la salud creen que estas enfermedades ya no existen. Esto no es cierto. De hecho, la única enfermedad infecciosa que ha sido erradicada a nivel mundial es la viruela, con el último caso ocurrido en Somalia en 1977 (1).

El caso del sarampión demuestra la importancia de la vacunación masiva para la prevención de enfermedades

graves. Es una enfermedad viral altamente contagiosa con complicaciones potencialmente graves. En los Estados Unidos era común, con un estimado de 4 millones de casos y 450 muertes anualmente. En 1963 se introdujo la vacunación y en el año 2000, fue erradicado, pero todavía se han importado casos de otros países. En 2015, se notificaron un total de 159 casos de sarampión, la gran mayoría de estos pacientes no estaban vacunados (45%) o se desconocía su estatus de vacunación (38%) (2-3).

Mito 2: Las vacunas causan autismo

Este mito es un argumento muy común contra la vacunación y se deriva de la publicación de Lancet en el año 1998 por Andrew Wakefield y colaboradores (4). En este artículo, Wakefield sugirió una asociación entre la vacuna triple vírica (sarampión, parotiditis y rubeola) y el autismo, con una *n* de ocho casos, lo que provocó una preocupación en la seguridad de las vacunas. Sin embargo, después de una extensa investigación, se identificaron varias incongruencias relacionadas con este artículo tales como: inconsistencias metodológicas y conflictos de intereses. Esta controversia dio como resultado una retracción parcial del artículo en 2004, seguida por una retracción completa en el año 2010 (5-6). Sin embargo, a partir de este artículo la comunidad médica apoyó la realización de estudios epidemiológicos bien diseñados, para evaluar una posible asociación entre la administración de esta vacuna y el autismo. Un metanálisis de 2011 evaluó los datos recogidos de cinco estudios de cohorte (*n*: 1.256.407 niños) y cinco estudios de casos y controles (*n*: 9.920 niños) sobre la asociación entre las vacunas y el desarrollo del autismo ó trastornos del espectro autista. No se encontró asociación entre la vacuna y el autismo (odds ratio [OR], 0,84; Intervalo de confianza 95% [CI], 0,70 - 1,01) (7-8).

Además, dos componentes de la vacuna (timerosal y mercurio) también se habían asociado como causa de autismo, por lo que fueron estudiados. En los resultados, no se encontró asociación entre timerosal (OR, 1,00; 95%IC: 0,77-1,31) o mercurio (OR, 1,00; 95%CI, 0,93 - 1,07) y autismo (9).

Aunque la asociación entre la vacunación triple vírica y el autismo ha sido refutada, debe destacarse que estas enfermedades infecciosas tienen una elevada morbimortalidad potencialmente prevenibles en los países desarrollados. La no administración de la vacuna en el caso de la difteria provocó la muerte de 1 niño de 6 años en España y una niña de 3 años en Bélgica (10-11).

Mito 3: Las vacunas causan enfermedades autoinmunes

El papel de la vacunación en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes (se supone que activa la

autoinmunidad) ha sido una cuestión de debate. Aunque la causa de estas enfermedades no está clara, se incluyen en su patogenia varios factores tales como: la predisposición genética, los factores ambientales y las enfermedades infecciosas. La relación entre las vacunas y la autoinmunidad todavía está en estudio; por lo que no existen pruebas de una asociación causal hasta la fecha. La mayoría de los datos que la vinculan provienen de estudios de casos, que ofrecen un bajo nivel de evidencia. No se han llevado a cabo todavía estudios epidemiológicos de gran relevancia ni pruebas clínicas convincentes (12-13).

El síndrome autoinmune / autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) fue introducido recientemente como una gama de enfermedades autoinmunes emergentes potencialmente relacionadas con adyuvantes de vacunas (sustancias de inmunogenicidad) (14). ASIA atrajo mucho la atención médica, con un gran número de artículos discutiendo el tema. Sin embargo, sigue siendo un concepto teórico con criterios de inclusión generales y sin datos clínicos claros, al menos en este momento. Los estudios han examinado la incidencia de enfermedades autoinmunes en los grupos vacunados vs no vacunados. Ninguno ha demostrado que las vacunas causan un aumento de alguna enfermedad autoinmune (15-16).

Mito 4: La gripe es una enfermedad inofensiva, por lo que la vacunación es innecesaria.

Aunque la gripe comúnmente se considera una enfermedad leve, no siempre es así. La influenza es una enfermedad que amenaza la salud pública, con un recuento de tres pandemias y millones de muertes en el siglo XX. La última fue producida por el virus H1N1 (2009 - 2010), con 18.449 muertes, aunque la tasa global de mortalidad fue mayor. La influenza puede tener complicaciones graves, incluyendo neumonía y complicaciones extra-respiratorias, como encefalopatía y miocarditis. Además se asocia a un número considerable de muertes relacionadas con enfermedades cardíacas y pulmonares, particularmente entre los grupos de riesgo (ancianos, las personas con condiciones médicas subyacentes, y mujeres embarazadas) (17-18). Por lo que se recomienda la vacunación por el riesgo de complicaciones.

Mito 5: Las vacunas no deben administrarse a mujeres embarazadas

La mayoría de las vacunas son seguras durante el embarazo y es por eso que se recomiendan. Dos vacunas son especialmente importantes en mujeres embarazadas: la vacuna del tétanos, difteria y la tosferina (dTpa) administrada preferiblemente entre la semana 27 y 36, y la vacuna contra la influenza. La vacunación de una mujer embarazada contra la tosferina ofrece una protección sustancial al recién nacido contra esta infección (19-20). Una evaluación de los datos disponibles sugiere que las vacunas que contienen microorganismos inactivados son seguras para la administrarse durante cualquier semana del embarazo. La influenza, en particular, puede ser muy grave durante el embarazo, por lo que se recomienda su administración durante la temporada de gripe (21).

En un metanálisis, no se encontró asociación entre la vacunación contra la gripe y la infección congénita o malformaciones durante el embarazo (OR, 0,96; 95%CI: 0,86-1,07) (22). Las vacunas de la Hepatitis B, polisacáridos neumocócicos y las vacunas de polisacáridos meningocócicos también se han evaluado y han resultado que son seguras para administrarse durante el embarazo (23). Las vacunas de virus vivos, como la vacuna contra el virus de la varicela-zoster y la triple vírica, no se recomiendan 1 mes antes o durante el embarazo, debido al riesgo potencial de transmisión del virus al feto. Aunque estudios retrospectivos de las mujeres que recibieron vacunas de virus vivos durante el embarazo no demostraron mayor riesgo de infección congénita, actualmente la administración de vacunas de virus vivos continúa estando contraindicada durante el embarazo (24-25).

En conclusión:

Desafortunadamente un número importante de personas se niegan a vacunarse o a vacunar a sus hijos por falta de información y miedo. Por lo que es esencial que la comunidad sanitaria apoye y promueva los programas de vacunación, ya que las evidencias científicas son insuficientes en cuanto a la comprobación de mitos y especulaciones.

REFERENCIAS

1. Moss B. Smallpox vaccines: targets of protective immunity. *Immunol 1. Rev.* 2011;239:8-26.
2. Goodson JL, Seward JF. Measles 50 years after use of measles vaccine. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29:725-743.
3. Clemmons NS, Gastanaduy PA, Fiebelkorn AP, Redd SB, Wallace GS; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles—United States, January 4–April 2, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:373-376.
4. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet.* 1998;351:637-641.
5. Murch SH, Anthony A, Casson DH, et al. Retraction of an interpretation. *Lancet.* 2004;363:750.
6. Retraction—Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet.* 2010;375:445.
7. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis.* 2009;48:456-461.
8. Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics.* 2004;114:793-804.
9. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine.* 2014;32:3623-3629.
10. European Center for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment. A case of diphtheria in Spain. June 15, 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/diphtheria-spain-rapid-risk-assessment-june-2015.pdf> Accessed December 15, 2016.
11. European Center for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment. A fatal case of diphtheria in Belgium. March 24, 2016. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/RRA-Diphtheria-Belgium.pdf> Accessed December 15, 2016.
12. Pericone C, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Novel pebbles in the mosaic of autoimmunity. *BMC Med.* 2013;11:101.
13. van der Laan JW, Gould S, Tanir JY; ILSI HESI Vaccines and Adjuvants Safety Project Committee. Safety of vaccine adjuvants: focus on autoimmunity. *Vaccine.* 2015;33:1507-1514.
14. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA'—autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011;36:4-8.
15. Batista-Duarte A, Portuondo D, Perez O, Carlos IZ. Systemic immunotoxicity reactions induced by adjuvanted vaccines. *Int Immunopharmacol.* 2014;20:170-176.
16. Pellegrino P, Perrone V, Pozzi M, et al. The epidemiological profile of ASIA syndrome after HPV vaccination: an evaluation based on the Vaccine Adverse Event Reporting Systems. *Immunol Res.* 2015;61:90-96.
17. World Health Association. Pandemic (H1N1) 2009—update 112. August 6, 2010. http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/ Accessed December 15, 2016.
18. Kuiken T, Taubenberger JK. Pathology of human influenza revisited. *Vaccine.* 2008;25: 26 Suppl 4:D59-D66.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:1424-1426.
20. Suryadevara M, Domachowski JB. Prevention of pertussis through adult vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11:1744-1747.
21. Cleary BJ, Rice U, Eogan M, Metwally N, McAuliffe F. 2009 A/H1N1 influenza vaccination in pregnancy: uptake and pregnancy outcomes—a historical cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;178:163-168.
22. Polyzos KA, Konstantelias AA, Pitsa CE, Falagas ME. Maternal influenza vaccination and risk for congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;126:1075-1084.
23. Makris MC, Polyzos KA, Mavros MN, Athanasiou S, Rafailidis PI, Falagas ME. Safety of hepatitis B, pneumococcal polysaccharide and meningococcal polysaccharide vaccines in pregnancy: a systematic review. *Drug Saf.* 2012;35:1-14.
24. Badilla X, Morice A, Avila-Aguero ML, et al. Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:830-835.
25. Wilson E, Goss MA, Marin M, et al. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from 10 Years of the pregnancy registry. *J Infect Dis.* 2008;197 Suppl 2:S178-184.

Nota: Resumen de: Falagas ME, Vatheia GK. Five Vaccine Myths Debunked. *Medscape.* Dec 27, 2016. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/873530>

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

Estrategia para la reducción del consumo crónico de benzodiazepinas en la Comunidad de Madrid

Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Enero 2017

- ▶ Las benzodiazepinas (BZD) sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno (casi siempre, ansiedad o insomnio) intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.
- ▶ La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible y debe quedar reflejada en el informe.
- ▶ De forma general, la duración total del tratamiento no debe superar las

8-12 semanas, incluyendo la retirada gradual del mismo para evitar el síndrome de abstinencia.

- ▶ El uso crónico de BDZ rara vez tiene indicación clínica, no ha demostrado beneficio, se convierte en una adicción y tiene graves consecuencias adversas (caídas, fracturas, deterioro cognitivo, pérdida de reflejos).
- ▶ La mejor oportunidad para evitar que un paciente se convierta en un

consumidor crónico consiste en un adecuado abordaje del inicio de la prescripción.

Cuando se prescriba una BZD se debe informar al paciente sobre:

- La duración del tratamiento
- Riesgos de su utilización a largo plazo
- La necesidad de retirada gradual.



”No se debe utilizar codeína en menores de 12 años de edad, en pacientes metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6 ni en mujeres durante la lactancia”.

Medicamentos y conducción

Universidad de Valladolid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
Ministerio del Interior. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

INFORMACIÓN Y RECOMENDACIONES PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Tener siempre especial precaución al prescribir medicamentos a personas que conducen.

Se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Patología o síntomas a tratar.
- Efectos del medicamento sobre la función psicomotora y la capacidad de conducir.
- Si el paciente conduce o no de forma habitual y especialmente si es conductor profesional.

Si la utilización del medicamento puede suponer un riesgo para el paciente, a ser posible, se debería:

- Seleccionar la alternativa que no presente efectos sobre la capacidad de conducción, o que estos sean mínimos.
- Elegir la vía de administración que produzca menos efectos sistémicos (tópica, nasal).
- Ajustar la dosis y/o los horarios de las tomas (por ejemplo dosis única nocturna).
- Valorar siempre la especial sensibilidad a los medicamentos en las personas mayores, los pacientes con insuficiencia renal, los diabéticos, etc.

Cuando un paciente consume medicamentos y sobre todo si conduce, el profesional sanitario debería darle unas pautas generales:

- Indicarle que antes de conducir o utilizar máquinas, debe conocer en qué medida el medicamento que está tomando le afecta para llevar a cabo estas actividades. Y que si observa que el medicamento influye en sus reflejos y capacidad de concentración, le produce excesiva somnolencia, etc. debe consultarlo y evitar conducir, pero no dejar de tomar el medicamento.
- Explicarle que el efecto del medicamento se manifiesta de manera más intensa en los primeros días del tratamiento o en caso de cambio de dosis, en especial durante

las primeras horas después de la ingesta del mismo.

- Recordarle que es importante que siga las instrucciones de administración que se le han dado en relación al medicamento.
- Informarle de que beber alcohol si está tomando medicamentos puede aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos (mayor sedación y somnolencia, pérdida de reflejos, etc.) y, además, afectar negativamente a su capacidad para conducir. Recuérdele que siempre debe evitar conducir después de haber consumido cualquier cantidad de alcohol.
- Explicarle que si tiene que conducir de forma habitual, debe decirlo siempre, para valorar la posibilidad de encontrar el medicamento que menos influya sobre su capacidad para conducir.
- Invitarle a consultar cualquier duda sobre la medicación que está tomando y sus efectos sobre la conducción.

INFORMACIÓN Y RECOMENDACIONES PARA LA POBLACIÓN GENERAL

1. ¿Cómo pueden afectar los medicamentos a la capacidad para conducir?

Algunos medicamentos, incluso los que no precisan receta médica, pueden disminuir su capacidad para conducir de forma segura.

Debe prestar atención a los siguientes efectos adversos de los medicamentos que esté utilizando:

- Somnolencia
- Dificultad de concentración o para permanecer alerta
- Visión doble o borrosa
- Sensación de vértigo
- Disminución de reflejos: lentitud de reacción
- Falta de coordinación, sensación de inestabilidad
- Desvanecimientos, mareos

Siempre que comience a tomar un nuevo medicamento, aunque sea sin receta, incluidos los medicamentos u otros productos a base de plantas medicinales, pregunte al profesional sanitario sobre los riesgos de conducir mientras dure su tratamiento y consulte el prospecto.

2. ¿Qué medicamentos pueden afectar a la capacidad para conducir?

Entre los medicamentos que pueden disminuir la capacidad para conducir cabe destacar los que se utilizan para tratar los trastornos del sueño, la ansiedad, la psicosis, la depresión, la epilepsia, el párkinson, el dolor, las migrañas, la demencia, las alergias, las afecciones oculares, la gripe y el catarro.

Pida siempre consejo a su médico o farmacéutico u otros profesionales sanitarios si está utilizando o va a utilizar alguno de los medicamentos que aparecen en la tabla 1.

3. ¿Cómo podemos identificar estos medicamentos?

En sus envases aparece el pictograma de la conducción.

Busque en el cartón de los medicamentos que esté tomando si aparece el siguiente símbolo de advertencia:



Este pictograma NO prohíbe la conducción, sino que LE ADVIERTE que es recomendable leer en el prospecto donde están descritos todos los efectos adversos.

En el prospecto: busque en la sección 2, el apartado "Conducción y uso de máquinas", donde se indican las precauciones que se deben tomar en relación con los efectos adversos que puedan afectarle, y léalo con atención.

Tabla 1. Efectos de los medicamentos que pueden tener riesgos para la conducción.

¿Qué medicamento toma?	Así le puede afectar
Trastornos del sueño (hipnóticos)	somnolencia, disminución de la atención y disminución de la capacidad de reacción
Ansiedad (ansiolíticos)	somnolencia, disminución de la atención y disminución de la capacidad de reacción
Depresión (antidepresivos)	nerviosismo, ansiedad, somnolencia, alteración de la coordinación, visión borrosa
Gripe y catarro (antigripales y anticatarrales)	somnolencia
Dolor (analgésicos)	somnolencia, disminución de la capacidad de concentración y de reacción, mareo
Alergias (antialérgicos)	somnolencia, visión borrosa (colirios)
Migrañas (antimigrañosos)	somnolencia, mareos, debilidad
Afecciones oculares	visión borrosa
Psicosis (antipsicóticos)	somnolencia, mareo, agitación, cansancio
Epilepsia (antiepilépticos)	somnolencia, mareos, visión borrosa, fatiga, sensación de debilidad
Párkinson (antiparkinsonianos)	somnolencia, episodios repentinos de sueño, espasmos, visión borrosa, confusión
Fármacos usados para la diabetes	hipoglucemia
Antihistamínicos	somnolencia, capacidad de reacción reducida

4. ¿Cuándo prestar especial atención?

- Al comienzo del tratamiento o ante un cambio en la dosis
- Cuando se toman varios medicamentos a la vez: cuanto mayor sea el número de medicamentos que se consuman a la vez, mayor es la probabilidad de experimentar efectos adversos y/o interacciones.
- Si se consume alcohol: se debe evitar el consumo de alcohol mientras se toman medicamentos.
- Si está cansado.
- Si es usted una persona mayor.

5. ¿Qué hacer?

- Siga las instrucciones de administración del medicamento que le ha indicado el profesional sanitario. No deje de tomar la medicación por su cuenta y, si tiene cualquier duda, consulte de nuevo.
- Tenga en cuenta cómo afecta el medicamento a su capacidad para conducir ¿siente somnolencia, debilidad, visión borrosa? Si es así no deje de usar el medicamento pero no conduzca.
- Según el tipo de medicación que esté tomando, evite conducir los primeros días del tratamiento o cuando le modifiquen la dosis.

- Evite tomar alcohol cuando esté tomando medicamentos (y siempre evite conducir después de haber consumido alcohol).
- Tome la medicación a la dosis y horario que le haya indicado el profesional sanitario.
- No se automedique.
- Si tiene que conducir de forma habitual, indíquelo siempre para que el profesional pueda valorar la posibilidad de encontrar el medicamento que menos influya sobre su capacidad para conducir.
- **Todas estas recomendaciones son especialmente importantes si usted es conductor profesional.**



“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”.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La medicina de precisión mejora la supervivencia en pacientes con cáncer refractario sin incrementar los gastos

Carolina JIANG ZHENG, Miriam SAIZ RODRÍGUEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

La quimioterapia es una de las modalidades terapéuticas más empleadas en el tratamiento del cáncer y en la actualidad existen más de 100 medicamentos para ello. A pesar de su extenso uso, el beneficio clínico general a largo plazo de estos agentes ha sido por lo general poco satisfactorio y, debido a la pérdida de eficacia o los efectos secundarios graves asociados, se impulsa la búsqueda de terapias alternativas (1).

La medicina de precisión consiste en una adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente. Identificando las mutaciones genéticas e integrando los factores ambientales y el estilo de vida del individuo se consigue predecir la enfermedad y determinar el mejor tratamiento para cada paciente (2).

Este enfoque que utiliza la medicina de precisión se ve obstaculizado por el alto coste de las pruebas y el tiempo que tardan en realizarse. Sin embargo, los avances tecnológicos en la genómica como la tecnología HTS (High Throughput Sequencing) han abaratado el proceso y mejorado el rendimiento (3). HTS, conocida también como NGS (Next Generation Sequencing), permite la secuenciación masiva de ADN, mediante la cual se pueden caracterizar y obtener perfiles de ARNm, regiones de transcripción, estructura de la cromatina y patrones de metilación del ADN (4), lo cual puede permitir un mejor conocimiento y manejo de las enfermedades.

Para conocer el beneficio de la medicina de precisión en comparación con las terapias oncológicas tradicionales, la organización Intermountain Healthcare llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con tumores sólidos recurrentes detectables que no respondieron bien al tratamiento de primera línea (de acuerdo a las guías de National Comprehensive Cancer Network [NCCN]) (5,6).

Se analizó el resultado de 36 pacientes a los que se les realizó un test genético y que recibieron terapia oncológica dirigida, comparándolos con 36 pacientes que recibieron quimioterapia estándar como control. Para que la comparación entre ambos grupos fuera lo más homogénea posible se seleccionaron pacientes que coincidieran en edad, sexo, tipo de cáncer y nº de tratamientos previos.

Se compararon la supervivencia libre de progresión (SLP), los costes totales y el coste por semana de supervivencia. Los índices de SLP fueron evaluados y comparados en función del tiempo en semanas. Se observó una supervivencia significativamente mayor en el grupo de tratamiento dirigido que en el no dirigido (media SLP 22,9 vs 12,0 semanas, respectivamente; $p=0,002$) (6). Para determinar los costes asociados al tratamiento dirigido y no dirigido se realizó un análisis del coste asociado a la asistencia sanitaria. Los costes del paciente incluían el tratamiento, toxicidad, secuenciación HTS y terapia dirigida. De las dos cohortes, se obtuvo información de los costes totales de 44 pacientes, 22 de ellos con tratamiento dirigido y 22 controles. Como era de esperar, los costes totales por paciente eran mayores en el grupo de tratamiento dirigido que en el grupo control (91.790\$ vs 40.782\$ por paciente; $p=0,002$), debido a los gastos de la medicación (59.259\$ vs 20.189\$ por paciente; $p<0,001$). Sin embargo, los pacientes de terapia dirigida presentaban un mayor tiempo de supervivencia de modo que los costes por semana de supervivencia fueron inferiores al grupo control, sin llegar a tener un valor significativo (4.665\$ vs 5.000\$ por semana de supervivencia; $p=0,126$) (6).

Los resultados sugieren un mayor beneficio en términos de supervivencia para los pacientes que han recibido tratamiento dirigido en comparación con pacientes que han recibido la terapia estándar, aunque no se ha podido demostrar la influencia de la composi-

ción molecular del tumor con la prolongación de la supervivencia porque el grupo control no fue genotipado (6).

La mejora en la SLP, sin incrementar los gastos por semana, permite plantear la medicina de precisión como una alternativa factible en pacientes con cáncer refractario. En un estudio anterior, ensayo clínico en fase I, se evaluaron los resultados de pacientes con cáncer avanzado tratados con un programa de medicina personalizada. Se encontró que los pacientes que recibieron terapia en base a las alteraciones moleculares específicas, independientemente del tipo de tumor, experimentaron mejoría en la supervivencia (7). De forma similar, en otro estudio observaron una mejor supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón al utilizar terapias específicas que tenían como diana mutaciones oncogénicas (8). Ambos estudios sugieren la posibilidad de prolongar la supervivencia de pacientes con cáncer refractario mediante terapias dirigidas (7,8).

Aunque los costes de las pruebas genómicas a gran escala han impedido el uso generalizado de la medicina de precisión, la equivalencia en el coste por semana de SLP entre las dos cohortes estudiadas sugiere que las razones económicas no deben de ser un obstáculo para su implementación en la práctica clínica (6).

No obstante, aún quedan muchos factores desconocidos por estudiar para integrar la medicina de precisión en los sistemas sanitarios. La terapia dirigida plantea preguntas difíciles de contestar: cuanta más información específica del paciente se incluya en las bases de datos centralizadas - crucial para el éxito a largo plazo de la medicina de precisión - más difícil será asegurar el anonimato de los pacientes. ¿Qué derechos deben tener las personas sobre sus propios datos de salud? ¿Deberían compartirse estos datos internacionalmente? Tampoco está claro quién debe administrar y mantener tales almacenes de datos, y quién

debe pagar por ellos. ¿Deberían desarrollarse y utilizarse fármacos dirigidos a pacientes con mutaciones encontradas en sólo el 10% de la población si prolongan la supervivencia en sólo tres meses, por ejemplo? ¿Deberían apoyarse los medicamentos sólo si prolongan la vida de las personas durante al menos un año? (9).

La principal cuestión que rodea a la medicina de precisión es su aplicación en la clínica. Los resultados expuestos sugieren su relevancia en el grupo de pacientes estudiados con un gran beneficio para ellos. Sin embargo, son necesarios más estudios que evalúen el efecto de la medicina de precisión en otras cohortes de pacientes. El

futuro de la medicina de precisión es muy prometedor aunque aún quedan muchas decisiones por tomar antes de convertirse en un tratamiento habitual.

REFERENCIAS

1. Longley DB, Johnston PG. Molecular mechanisms of drug resistance. *J Pathol.* 2005 Jan;205(2):275–92.
2. National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91503/>
3. The cost of sequencing a human genome. Disponible en: <https://www.genome.gov/27565109/the-cost-of-sequencing-a-human-genome/>.
4. Ansorge WJ. Next-generation DNA sequencing techniques. *New Biotechnol.* 2009 Apr;25(4):195–203.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
6. Haslem DS, Van Norman SB, Fulde G, Knighton AJ, Belnap T, Butler AM, et al. A Retrospective Analysis of Precision Medicine Outcomes in Patients With Advanced Cancer Reveals Improved Progression-Free Survival Without Increased Health Care Costs. *J Oncol Pract.* 2016 Sep 6; [Epub ahead of print]
7. Tsimberidou A-M, Iskander NG, Hong DS, Wheeler JJ, Falchook GS, Fu S, et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2012 Nov 15;18(22):6373–83.
8. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014 May 21;311(19):1998–2006.
9. Rubin MA. Health: Make precision medicine work for cancer care. *Nature.* 2015 Apr 16;520(7547):290–1.

ENSAYOS CLÍNICOS

Estudio SILVER: Uso de sirolimus en pacientes trasplantados de hígado con carcinoma hepatocelular

Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. Transplantation 2016 Jan; 100 (1): 116-25.

Ignacio de GREGORIO TOLEDANO

*Estudiante de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid,
Hospital Universitario de la Princesa*

Introducción

La proteína kinasa mTOR (mammalian target of rapamycin, por sus siglas en inglés) es una molécula implicada en los mecanismos de crecimiento y proliferación celular de muchas estirpes celulares, especialmente en el sistema inmune, por lo que se ha fijado como diana de algunos tratamientos inmunosupresores necesarios en pacientes trasplantados para evitar los fenómenos de rechazo. Sirolimus, un inhibidor de mTOR, es un antibiótico macrólido aislado del hongo *Streptomyces hygroscopicus* (1) capaz de detener el ciclo celular en el paso de G1 a S de los linfocitos T, impidiendo su proliferación celular. Gracias a la formación de un complejo sirolimus-inmunofilina-mTOR, bloquea algunas de las kinasas dependientes de ciclina que median los procesos de proliferación celular,

llevando al organismo a una situación de inmunosupresión (2). Su gran capacidad de inmunosupresión le ha llevado a ser un fármaco muy utilizado en personas trasplantadas de riñón o hígado, entre otros (3).

El carcinoma hepatocelular (HCC) es uno de los tumores más frecuentes en el ser humano, y uno de los que mayores tasas de mortalidad tiene aún, a pesar de los programas de screening precoz en pacientes de alto riesgo. A pesar del potencial margen de curación gracias al trasplante (Tx) en los casos que se detecten en estadios iniciales, el hecho de que un alto porcentaje de esta neoplasia sea detectado en estadios avanzados de enfermedad limita mucho las posibilidades terapéuticas y ensombrece el pronóstico de estos pacientes (4). Con una incidencia en aumento, este tumor requiere una visión

multidisciplinar al involucrar terapias tanto médicas como quirúrgicas, además de que suele desarrollarse sobre un órgano ya enfermo de cirrosis, lo que complica su manejo (5).

Sólo entorno a un 30% de los pacientes con HCC son susceptibles de recibir tratamiento quirúrgico (6), de los cuales el trasplante de hígado representa la mayoría de los casos, con la ventaja añadida de tratar además la cirrosis, una enfermedad también terminal que suelen presentar en alto porcentaje estos pacientes. Sin embargo, a pesar del potencial curativo que tiene esta técnica, queda limitado por una alta tasa de recidiva y reaparición de entorno al 20%.

Además, para lograr la inmunosupresión necesaria para evitar el rechazo son usados los inhibidores de la calcineurina, que aunque por sí mismos no

son mutágenos, sí que han sido descritos casos de tumores (generalmente linfoproliferativos). Por el contrario, se ha relacionado a los inhibidores de mTOR con efectos anti-proliferativos y anti-angiogénicos.

Objetivos del estudio

Por todo lo anteriormente descrito, este estudio ha querido buscar las posibles aplicaciones de un inhibidor de mTOR en la inmunosupresión de los pacientes trasplantados de hígado por un HCC. Para ello este estudio denominado SiLVER (Sirolimus in Liver Transplant Recipients with HCC) se ha propuesto llevar a cabo un gran ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, para comparar la supervivencia libre de recurrencias (RFS: recurrence free survival) en un grupo tratado con sirolimus frente a un grupo con una estrategia de inmunosupresión libre de inhibidores de mTOR, después de haberse sometido a una intervención de trasplante hepático. Un objetivo secundario que se ha querido valorar es la tasa de supervivencia global (OS: overall survival), así como obtener datos sobre la seguridad de uso de sirolimus en estos pacientes, y el estudio de subgrupos de bajo y alto riesgo.

Metodología

Selección de pacientes

Se hizo un reclutamiento de pacientes de 45 centros acreditados de Tx hepático, mayoritariamente en Europa (42 centros), pero también contando con la participación de Canadá (2 centros) y Australia (1 centro). El estudio SiLVER se concibió con una duración inicial de 8 años, de los que los primeros 3 serían para el proceso de reclutamiento, y posteriormente al menos 5 años de seguimiento.

Los criterios de inclusión fueron tener más de 18 años, evidencia histológica de HCC antes de la aleatorización y la entrega de la firma del consentimiento informado.

Los criterios de exclusión principales fueron la presencia de extensión extrahepática tumoral o haber sufrido otra lesión tumoral primaria en los últimos 5 años (excluyendo lesiones correctamente tratadas de cáncer de piel no melanoma). También se incluyeron la hipersensibilidad a sirolimus, pacientes que fueran a ser multi-trasplantados y pacientes con evidencia de infección en el momento de la aleatorización.

Aleatorización

Para ello, 525 destinatarios de una intervención de Tx de hígado debido a HCC, que inicialmente tenía un tratamiento inmunosupresor libre de inhibidores de mTOR, fueron aleatorizados a las 4-6 semanas de la intervención en dos grupos. Los pacientes del grupo A, que seguirían sin tener inhibidores de mTOR en su esquema de tratamiento, constituirían el grupo control. Los pacientes del grupo B recibirían el sirolimus bien como terapia combinatoria asociados a otros fármacos inmunosupresores no inhibidores de m-TOR (máximo 3 fármacos uno de los cuales debía ser el sirolimus), bien en monoterapia (opción que se recomendaba, definiendo como monoterapia un tiempo superior al 50% de la duración del estudio solo con el sirolimus). Se propusieron lograr unas concentraciones plasmáticas objetivo de entre 4 y 10 ng/mL. Como medida de precaución, el protocolo del ensayo, previamente publicado, incluía un eco-Doppler para valorar el árbol vascular hepático en aquellos pacientes que fueran a recibir el sirolimus. Tanto los investigadores como los pacientes no estaban enmascarados.

Además, los pacientes fueron clasificados como pacientes de bajo o alto riesgo en función de los criterios de Milán y del estudio anatomopatológico post-Tx, hubieran o no sido objeto de tratamiento anti-tumoral previo al Tx (quimioembolización, radiofrecuencia etc.). Aquellos que habían probado tener cirrosis, y que en la biopsia demostraran enfermedad tumoral encuadrada dentro de los límites definidos por los criterios de Milán, serían considerados de bajo riesgo. Sin embargo, hubo un porcentaje de los pacientes, que a pesar de que había un criterio de exclusión para quien no quedase dentro de dichos límites, fueron finalmente incluidos en el estudio y definidos como pacientes de alto riesgo. Estos pacientes fueron los que tuvieron enfermedad tumoral más allá de los criterios de Milán, aquellos que no tuvieran cirrosis a pesar del gran tamaño tumoral, y aquellos que se sometían al Tx como medida de rescate (salvage LTx).

Los criterios de Milán son una serie de condiciones que definen si un paciente es candidato a TX hepático debido a su HCC: una lesión menor de 5 cm, hasta 3 lesiones menores de 3 cm, sin manifestaciones extrahepáticas y sin invasión vascular. Los criterios de Milán presentan unos resultados contrastados de elevada supervivencia y baja tasa de recurrencia (7).

Eventos

Se definió RFS como supervivencia libre de enfermedad, considerando enfermedad como recurrencia del HCC o el fallecimiento. Para ello, los pacientes fueron sometidos a un régimen estandarizado de seguimiento tumor-específico en cada visita, entre los que se contaban una radiografía de tórax PA y lateral, una ecografía abdominal y una analítica que incluyese la alfa-fetoproteína como marcador tumoral. En caso de alteración de alguna de las anteriores, vendría realizado un examen de imagen (a considerar por el médico), así como se recomendaba la realización de nueva biopsia para confirmar la recurrencia de la enfermedad. Se programaron visitas en los meses 1, 3, 6, 9 y 12, contando como primer día el día de Tx. En los años sucesivos se les programó una visita cada 6 meses hasta la conclusión del estudio.

Análisis Estadístico

El RFS, definido como intervalo de tiempo entre el Tx y la fecha de recurrencia o muerte, fue comparado en ambos grupos usando un test de log-rank con significación del 0.05. Para los objetivos secundarios (OS, análisis de subgrupos) se utilizaron curvas de Kaplan-Meier.

Se esperaba que a los 5 años de seguimiento, el grupo con terapia inmunosupresora libre de mTOR (grupo A) tuviera un 60% de RFS. Para el grupo B, se asumió que dicha cifra pudiese alcanzar el 72%. A esa diferencia de RFS le correspondería un Hazard Ratio (HR) de 0.64. Con un poder estadístico $1 - \beta = 0.8$, y un error α de 0.05, el tamaño muestral necesario serían 405 pacientes en total. Estimando que las pérdidas post-aleatorización pudieran alcanzar el 20%, al menos 255 pacientes por cada grupo serían requeridos.

Los objetivos tanto primarios como secundarios fueron analizados según la intención de tratar, pero excluyendo aquellos de los inicialmente seleccionados que cumplieran alguno de los criterios de exclusión en la biopsia post-Tx (ausencia de evidencia histológica de HCC, extensión tumoral extrahepática en el estudio histológico o la presencia de un tumor distinto del HCC y del cáncer de piel no-melanoma en los últimos 5 años).

El estudio aporta datos económicos referentes a las fuentes de financiación. Para evitar sesgos de publicación, ningún dato sobre eficacia terapéutica les fue suministrado a dichas fuentes hasta la conclusión del ensayo.

De los 528 pacientes inicialmente seleccionados, 3 fueron excluidos por no presentar consentimiento informado, por lo que finalmente 525 pacientes fueron los aleatorizados. De ellos, 17 fueron finalmente excluidos para el análisis por intención de tratar.

Un total de 149 de 264 pacientes en el grupo A terminó el estudio (56.4%), por los 138 de 261 del grupo B (52.9%). 238 pacientes finalizaron el estudio de forma prematura, siendo la causa más frecuente el fallecimiento del paciente (24% del total), seguida de la retirada del consentimiento (17.7%).

En cuanto a las características de la población seleccionada, la gran mayoría eran hombres (86%), blancos (95%), donde el 60% tenía una edad menor de 60 años (media global de los participantes de 58 años), y el tiempo de espera medio para el trasplante era de unos 5-6 meses. Ambos grupos quedaron homogéneamente distribuidos en cuanto a sus características demográficas, así como por sus comorbilidades (siendo las más frecuentes las enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes mellitus tipo II). También quedaron homogéneamente dispuestas las causas subyacentes de la enfermedad tumoral hepática (infección por los virus de la hepatitis B y C y el uso de alcohol, principalmente).

Así mismo se muestra que un 64% de los pacientes entraba dentro de los criterios de Milán, por el 36% que no lo hacía. También un 64% de los pacientes tenían 1 o 2 lesiones tumorales por el 36% que tenía 3 o más. El tamaño tumoral medido en centímetros, el grado de diferenciación histológico o el estadije fueron estudiados, y también se comprueba que fueron distribuidos homogéneamente entre ambos grupos. Finalmente el porcentaje de pacientes tratados del tumor previo al Tx, así como el tipo de intervención que recibieron (quimioembolización, radiofrecuencia...) fueron iguales en ambos grupos.

Una vez comenzado el estudio, un 11.4% de los pacientes del grupo A acabaron recibiendo sirolimus como terapia inmunosupresora en algún momento, principalmente por efectos tóxicos de los inhibidores de la calcineurina. El grado de adherencia al tratamiento fue medido en ambos grupos a lo largo de los años, sugiriendo que 2 de cada 3 pacientes mantenían la terapia inicialmente dispuesta a lo largo del estudio.

Como planeado, se hicieron dos análisis intermedios con los datos disponibles en el momento en que se alcanzaron los 55 y los 109 eventos primarios, determinándose en ambas ocasiones que las diferencias entre ambos grupos no eran estadísticamente significativas.

Resultados

En el análisis final por intención de tratar se obtuvo que el RFS era de un 64.5% en el grupo A, y de un 70.2% en el B, pero esta diferencia resultó no ser estadísticamente significativa ($p=0.28$, HR=0.84 con unos intervalos de confianza del 95% de entre 0.65 y 1.15). No obstante, análisis intermedios realizados anualmente mostraron una mejoría estadísticamente significativa a los 3 años del trasplante en el grupo B. Así mismo ocurre con la supervivencia global, donde no se encuentran diferencias estadísticamente significativas al final del estudio, pero sí que se encuentran en análisis intermedios realizados entre los 3 y 5 años de la intervención a favor del grupo B.

Sorprendentemente, sí se pudieron observar diferencias estadísticamente significativas cuando se hicieron los análisis de distintos subgrupos. Aquellos pacientes que se definían de bajo riesgo por cumplir los criterios de Milán, los pacientes en monoterapia con sirolimus, aquellos que no tuvieron que recibir tratamiento anti-tumoral previo al Tx, así como los pacientes más jóvenes (edad < 60 años) podían salir beneficiados de una terapia inmunosupresora que incluyese inhibidores de mTOR, pues mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo B. Dado que tanto la edad, como el tratamiento anti-tumoral previo, como la definición de riesgo habían quedado homogéneamente distribuidos en ambos grupos, se puede pensar que estas diferencias no sean debidas al azar. No se determinaron mejoras estadísticamente significativas con el tratamiento con sirolimus en pacientes calificados como alto-riesgo ni aquellos con más de 60 años.

Los eventos adversos graves fueron parecidos en ambos grupos de tratamiento, sin llegar a demostrarse diferencias estadísticamente significativas. En torno al 98% llegó a describir un efecto adverso de la medicación, igual para ambos grupos, y sin diferencias en el tipo de efectos causados. Tampoco hubo en general, diferencias en cuanto a la localización de la recurrencia del HCC entre ambos grupos. Finalmente ninguna diferencia fue en-

contrada respecto a los episodios de rechazo agudo.

Conclusión

Sirolimus no parece incrementar la supervivencia libre de recurrencias a partir de los 5 años de tratamiento, ni los datos usuales de morbimortalidad asociada a la inmunosupresión mediada por los inhibidores de la calcineurina. Sin embargo, sí que podría ser incluido en los esquemas de tratamiento para aquellos pacientes de perfil de riesgo bajo, pues sí ha demostrado mejorar estadísticamente las cifras de RFS en el intervalo de tiempo entre los 3 y los 5 años desde el inicio de tratamiento. Por ello este estudio propone que la eficacia anti-cancerígena de los inhibidores de mTOR sería máxima en estadios iniciales del HCC, hecho que también se reflejaría en aquellos pacientes que no necesitaron tratamiento previo al Tx se hayan también beneficiado de su acción.

Aquellos pacientes de alto riesgo no obtuvieron u obtuvieron muy poco beneficio del esquema de tratamiento con sirolimus, lo que va acorde con los resultados de otros estudios que han investigado con otros inhibidores de mTOR en pacientes con HCC avanzado (9), deduciéndose de ambos que los inhibidores de mTOR podrían no ser efectivos por si solos para frenar el avance del HCC en casos ya avanzados.

El hecho de que sólo un 20% de los pacientes en el grupo B tomase el sirolimus en monoterapia dificulta que se pueda afirmar que la monoterapia ofrece garantías serias frente a la terapia combinada, aunque los datos muestren una diferencia estadísticamente significativa en favor de la primera.

El hecho de que el estudio no se haya enmascarado y se haya dejado abierto, ha permitido un uso más cercano a la práctica médica habitual. En el estudio se ha permitido el cambio de terapia a sirolimus en algunos pacientes del grupo A por efectos tóxicos de los inhibidores de la calcineurina, se ha permitido el sirolimus tanto en monoterapia como combinado. Esto es debido a que en un estudio que involucre tantos centros se espera una variación en la práctica habitual. Todo esto ha podido restar validez interna al estudio a cambio de generar mayor validez externa y por tanto mayor aplicabilidad en la práctica clínica habitual.

Obtener datos sobre la seguridad de uso del sirolimus en estos pacientes también se fijó como objetivo secun-

dario. Para evitar dificultad en la cicatrización de la herida quirúrgica y para disminuir la probabilidad de aparición de eventos trombóticos en las venas hepáticas se introdujo el sirolimus de 4 a 6 semanas después del Tx. A pesar de la introducción tardía, se objetivaron mayores problemas de cicatrización en el grupo B frente al A, aunque no llevó asociada ninguna recomendación por parte de DSMB (Data and Safety Monitoring Board, un grupo independiente de expertos que vela por la seguridad de los participantes). En cuanto a los

eventos trombóticos, no se encontró diferencias entre grupos. Aun contando con los efectos adversos esperables asociados al tratamiento con sirolimus, el ensayo concluye que no hay ninguna preocupación especial que advierta contra el uso de sirolimus en pacientes con HCC trasplantados.

Como conclusión final, a pesar de que los efectos positivos, estadísticamente significativos, encontrados en algunos subgrupos de pacientes del grupo que usó el sirolimus se diluyen

en el tiempo, existe un periodo ventana entre los 3 y los 5 años en los que los inhibidores de mTOR pueden ser beneficiosos, y no habiendo ninguna contraindicación importante respecto al uso de los mismos, este estudio sienta las bases de la inmunosupresión en pacientes trasplantados de hígado por un HCC mediante los inhibidores de mTOR.

REFERENCIAS

1. Dupont P et al. The evolving role of sirolimus in renal transplantation. Q J Med. 2003; 96: 401-409.
2. Khan MM. Immunopharmacology. Springer; 2008:94.
3. Augustine JJ, Bodziak KA, Hrick DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. Drugs (2007) 67: 369-379.
4. Finn RS. Current and Future Treatment Strategies for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Role of mTOR Inhibition. Liver Cancer. 2012 Nov; 1(3-4): 247-256.
5. Wong R, Frenette C. Updates in the Management of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2011 Jan; 7(1): 16-24.
6. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2003 Dec 6; 362: 1907-17.
7. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización de la lista de espera e indicadores de calidad. Gastroenterol Hepatol. 2008;31:82-91.
8. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. Transplantation. 2016 Jan;100(1):116-25.
9. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. JAMA. 2014; 312: 57-67.

FARMACOVIGILANCIA

Flutamida: casos graves de hepatotoxicidad asociados al uso fuera de condiciones autorizadas

Nota de la AEMPS publicada con fecha 27 de abril de 2017

Referencia: MUH (FV), 3/2017

- ▶ Se han identificado casos graves de daño hepático en mujeres que recibían flutamida para indicaciones no autorizadas como el tratamiento de hirsutismo, seborrea, acné y alopecia androgenética.
- ▶ Se recuerda a los profesionales sanitarios que la única indicación autorizada para flutamida es el carcinoma de próstata metastásico y no se recomienda su uso en mujeres para el tratamiento de las patologías arriba indicadas.

Los medicamentos que contienen flutamida, antiandrógeno oral no esteroideo, están autorizados, en combinación con los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), para el tratamiento del carcinoma metastásico de próstata.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha evaluado recientemente el uso fuera de indicación de este producto para el tratamiento de la alopecia androgenética en mujeres. La evaluación se ha llevado a cabo a raíz de un caso notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia de hepatitis con desenlace mortal en una mujer que recibió tratamiento con flutamida para esta indicación. En la evaluación se han analizado los

casos de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas asociadas a flutamida procedentes de las bases de datos española (FEDRA), europea (EudraVigilance) y de la OMS (Vigibase), así como los casos publicados en la literatura científica.

Las principales conclusiones son las siguientes:

- A pesar de que la única indicación autorizada para flutamida es el carcinoma de próstata, se ha constatado que existe un uso fuera de indicación en mujeres para tratar cuadros de hirsutismo y alopecia androgenética, así como casos de acné y seborrea. No obstante, no es posible establecer con exactitud el nivel de uso de este producto en mujeres al margen de las condiciones autorizadas.

- La mayoría de los casos de daño hepático asociados a la administración de flutamida se describen en pacientes varones con cáncer prostático. Sin embargo, se han identificado casos en mujeres a las que se les prescribió flutamida para el tratamiento de alguno de los cuadros clínicos citados anteriormente.
- Entre las alteraciones hepáticas notificadas en estas mujeres, se encuentran casos muy graves que llegaron a requerir trasplante hepático e incluso ocasionaron la muerte de la paciente:
 - o En España se han notificado hasta la fecha un total de 10 casos de trastornos hepáticos asociados al uso de flutamida en mujeres, ocho de ellos con-

siderados graves. Las reacciones adversas notificadas fueron hepatitis, hepatitis colestásica, esteatosis hepática y elevación de enzimas hepáticas. La indicación para la cual se administró flutamida fue hirsutismo, acné y alopecia androgenética. Ocho de las pacientes se recuperaron mientras que dos requirieron trasplante hepático. Una de las pacientes trasplantadas falleció posteriormente.

- o La información de las bases de datos EudraVigilance y Vigibase indica que se han notificado casos de características similares tanto en países europeos como fuera de Europa.
- o Diversas publicaciones científicas documentan casos de daño

hepático grave asociado al uso de flutamida en mujeres fuera de las condiciones autorizadas.

- Si bien el daño hepático es un riesgo conocido para flutamida y está recogido en la ficha técnica y prospecto de los medicamentos autorizados con este principio activo a dosis de 250 miligramos cada 8 horas, los casos procedentes de la notificación espontánea indican que también existe riesgo de lesión hepática grave a dosis más bajas utilizadas en mujeres para indicaciones no autorizadas.
- El mecanismo por el cual flutamida produce daño hepático no está totalmente establecido.

En base a las conclusiones del CSMH, la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios que la única indi-

cación autorizada para flutamida es el carcinoma de próstata y que no debe utilizarse en mujeres para el tratamiento de patologías como la seborrea, hirsutismo, acné y alopecia androgenética.

En España se encuentran actualmente autorizados tres medicamentos que contienen flutamida: Grisetin, Prostacur, y Flutamida Cinfa. Sus fichas técnicas se encuentran disponibles en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaRAM.es.

Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes de contraste con gadolinio

Recomendaciones del Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC)

Nota de la AEMPS publicada con fecha 13 de marzo de 2017

Referencia: MUH (FV), 2/2017

- ▶ **La administración de agentes de contraste con gadolinio puede provocar la formación de depósitos cerebrales de gadolinio. Aunque no se han identificado síntomas o trastornos asociados a estos depósitos, como medida de precaución, y dado que los datos disponibles sugieren que los contrastes lineales liberan gadolinio en mayor medida que los agentes macrocíclicos, se ha considerado que el balance beneficio-riesgo de la administración intravenosa de los contrastes lineales ácido gadobénico, gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida es actualmente desfavorable, por lo que el PRAC ha recomendado la suspensión de su autorización de comercialización.**
- ▶ **Mientras se adopta una decisión final, la AEMPS recomienda no utilizar los contrastes lineales disponibles en España (los que contienen ácido gadobénico y gadodiamida) y utilizar el resto de contrastes con gadolinio a las dosis más bajas posibles.**

Recientemente, el Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC) ha finalizado la revisión que venía llevando a cabo acerca de la acumulación de gadolinio en ciertas áreas cerebrales tras exposición a contrastes que contienen este metal.

Estos contrastes, utilizados para mejorar la calidad de las imágenes obtenidas a través de resonancia magnética (RM), pueden clasificarse en dos grandes grupos: lineales (ácido gadobénico, gadodiamida, ácido gadopentético, gadoversetamida y ácido gadoxético) y macrocíclicos (gadobutrol, ácido gadotérico y gadoteridol). Durante el proceso de evaluación realizada se ha puesto de manifiesto:

- La utilización de estos agentes de contraste puede provocar la aparición de depósitos cerebrales de gadolinio. Este hecho ha podido

constatarse tanto indirectamente, a través de estudios que han mostrado áreas con un incremento de la intensidad de la señal en RM, como de un modo directo, a través de la medición de los niveles de gadolinio en el cerebro, observados meses después de la última administración del contraste.

- Los datos sobre estabilidad, así como los estudios in vitro y no clínicos disponibles, sugieren que los agentes lineales liberan gadolinio en mayor medida que los agentes macrocíclicos de tal modo que los primeros pueden producir depósitos cerebrales durante periodos incluso superiores a un año, mientras que los últimos suelen tener un carácter transitorio.
- Aunque hasta el momento no se han identificado daños en los pacientes asociados a estos depósitos cerebrales, el PRAC reco-

mienda adoptar las medidas de precaución que se exponen a continuación. El depósito de gadolinio en otros órganos y tejidos se ha asociado con efectos secundarios poco frecuentes, como es el caso de formación de placas cutáneas o el desarrollo de fibrosis sistémica nefrogénica.

Las conclusiones y recomendaciones del PRAC han sido las siguientes:

- **Se considera que el beneficio de la administración intravenosa de los siguientes agentes de contraste lineales no supera a sus riesgos: ácido gadobénico, gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida y recomienda su suspensión de comercialización. Estos agentes presentan una estructura que les confiere una mayor probabilidad de liberar gadolinio.**

- El balance beneficio-riesgo de los dos agentes de contraste lineales indicados a continuación, se considera favorable y se recomienda que se mantengan disponibles debiendo utilizarse a la menor dosis posible y en caso de que otras pruebas diagnósticas no se consideren adecuadas:
 - o Ácido gadoxético: por tratarse de un producto con especificidad hepática que cumple con una importante necesidad diagnóstica en pacientes con lesiones en hígado poco vascularizadas.

o Ácido gadopentético de administración intraarticular: por presentar una concentración de gadolinio muy baja, alrededor de 200 veces inferior a la de los productos intravenosos.

- El balance beneficio-riesgo de los agentes de contraste macrocíclicos (gadobutrol, ácido gadotérico y gadoteridol) se considera favorable, siempre y cuando se utilicen a la menor dosis posible y cuando otras pruebas diagnósticas no se consideren adecuadas.

Estas recomendaciones deberán ser valoradas por el Comité de Medi-

camentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. La AEMPS emitirá una nueva nota informativa, en caso de que dicha Decisión difiera sustancialmente de las recomendaciones que acaban de exponerse.

Mientras se adopta una decisión final, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios como medida de precaución, respetar las recomendaciones del PRAC siempre que sea posible.

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 iatrogenia 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 recomendaciones de "no hacer" basadas en la evidencia científica.

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

Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

RECOMIENDA

1. No mantener niveles profundos de sedación en pacientes críticos sin una indicación específica.
2. No realizar radiografía de tórax en menores de 40 años con bajo riesgo anestésico (ASA I o II).
3. No realizar, de manera sistemática, pruebas preoperatorias en cirugía de cataratas, salvo indicación basada en historia clínica y exploración física.
4. No programar cirugía electiva con riesgo de sangrado en pacientes con anemia hasta realizar estudio diagnóstico y tratamiento adecuados.
5. No realizar pruebas de laboratorio (hemograma, bioquímica y estudio de coagulación) en pacientes sin enfermedad sistémica (ASA I y II) previo a cirugías de bajo riesgo, con pérdida estimada de sangre mínima.

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*

