



## .. ÍNDICE ..

### EDITORIAL

- Juan Rodés y la Investigación Médica.

### ARTICULO

- Informe de aislamientos 2016: precauciones adicionales en el Hospital Universitario de La Princesa.

### COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

- Nota informativa sobre la vacuna Td (tétanos, difteria de baja carga).

### INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- La farmacogenómica como herramienta en la prescripción de medicamentos psiquiátricos.

### ENSAYOS CLÍNICOS

- Dexanfetamina de liberación prolongada en el tratamiento de la dependencia crónica de cocaína en pacientes en tratamiento con heroína.

### FARMACOVIGILANCIA

- Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores
- Apremilast (▼Otezla): riesgo de ideación y conducta suicida
- Lenalidomida (▼Revlimid): reactivación viral
- Granisetron y síndrome serotoninérgico
- Zonisamida y problemas oculares
- Decitabina y enfermedad pulmonar intersticial
- Budesonida: visión borrosa y coriorretinopatía serosa central
- Fluconazol: aborto espontáneo y nacido muerto

### SEGURIDAD DEL PACIENTE

- Compromiso por la calidad de las sociedades científicas en España

### CASOS FARMACOTERÁPICOS

- Toxicidad por efavirenz en pacientes portadores de mutaciones de CYP2B6.

## Informe de aislamientos 2016: precauciones adicionales en el Hospital Universitario de La Princesa

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





## EDITORIAL

### Juan Rodés y la Investigación Médica

Leo en Lancet que el profesor Juan Rodés falleció el pasado 11 de enero a los 78 años de edad. En una entrevista declaró que había estudiado medicina porque uno de sus abuelos era médico. En 1962 se licenciaba en la Universidad de Barcelona y pronto se aficionó a la hepatología que cobraba fuerza como especialidad en algunos hospitales europeos entre otros, el Hospital Saint Antoine de la Universidad de París, donde pasó los años de 1964 y 1965 trabajando con el gastroenterólogo profesor Jacques Caroli. A su regreso se incorporó al Hospital Clinic de Barcelona, en donde desarrollaría el resto de su carrera: jefe de servicio de hepatología desde 1972, director del hospital en el periodo 1984-1986 y director de investigación desde 1997 hasta 2003.

He escuchado las serenas y juiciosas palabras del doctor Rodés en distintos foros, dos de ellos en el Hospital Universitario de La Princesa. Su obra magna, a la que se refería con frecuencia, fue la creación, desarrollo y consolidación del IDIBAPS (Instituto de Investigaciones Biomédicas Augusto Pi Suñer), un conglomerado de investigadores básicos y clínicos, ubicados en un edificio de laboratorios junto al Clinic. La idea cristalizó porque algunos investigadores del CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas) y de la Facultad de Medicina establecieron vínculos de colaboración para llevar el problema del paciente al laboratorio y, una vez resuelto, transferir el conocimiento generado de vuelta a la cabecera del enfermo.

La idea IDIBAPS estalló en 1996. Sus comienzos fueron difíciles pero hubo un hecho singular casi increíble, que auguraba un futuro halagüeño a la creada institución: muchos clínicos cedieron un porcentaje de su salario mensual para que los residentes hicieran estancias de dos años en centros avanzados de investigación de los EEUU y Europa.

Tuve ocasión de escuchar el relato de estos primeros pasos del IDIBAPS en el marco de algunas comisiones en las que coincidimos el doctor Rodés y yo por ejemplo, en la selección de candidatos para la formación de personal investigador en el País Vasco y en el veraniego marco de la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo. Comentaba que en la segunda mitad del siglo XX la cultura de la integración de básicos y clínicos no solo era inexistente en España sino que, intencionalmente, unos y otros minusvaloraban su actividad y, sencillamente, se ignoraban. Ello contrastaba con la estrecha colaboración que se practicaba allende nuestras fronteras. Recuerdo que en una visita que hice a los NIH (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, EEUU) mi amigo Harvey Pollard me llevó a visitar un hospital del magnífico Campus. En cada planta, en un lado del pasillo se ubicaban las camas de los pacientes y en el otro los laboratorios ¡y esto era así ya en los años ochenta del siglo XX!

La idea IDIBAPS fue un revulsivo para que se creara un lento acercamiento entre básicos y clínicos. Ello condujo a la creación de los Institutos de Investigación Sanitaria (IIS) en hospitales punteros de España. Comenzaba la segunda década del siglo XXI cuando se logró que el Instituto de Salud Carlos III (ISC) otorgara la acreditación al Instituto de Investigación Sanitaria de La Princesa (IP). Transcurrió el primer quinquenio y el IP se ha reacreditado para un segundo periodo; los deberes se han hecho bien. Las comparaciones son odiosas pero cuando en sus conferencias el doctor Rodés daba las cifras económicas del IDIBAPS en concepto de proyectos de investigación competitivos, de fuentes públicas y privadas, a los investigadores del IP nos quedaba una sensación de pequeñez y de sana envidia. Sin embargo, esa sensación se compensaba por la calidad media de las investigaciones biomédicas de La Princesa.

Cabe preguntarse si podemos crecer para investigar más y mejor, para encontrar soluciones a los problemas de salud de nuestros pacientes, para que ellos vean en La Princesa un hospital dotado de una plantilla asistencial y científica que se preocupa por resolver de la mejor forma posible, en la frontera de los avances médicos, esos problemas. Un ejemplo podría poner en contexto la respuesta a esta pregunta. En los últimos años, un puñado de

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

##### COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

##### INVESTIGADORES

##### PREDOCTORALES:

Anetta Wojnicz

Carmen Belmonte Campillo

Miriam Saiz Rodríguez

##### MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Sarahí E. Valdez Acosta

Esperanza González Rojano

Daniel Romero Palacián

María José Hernández Martínez

##### 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 Cañameres 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=142682458124&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPage%2FHPRIS\\_ServiciosPrincipal](http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=Page&cid=142682458124&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPage%2FHPRIS_ServiciosPrincipal)

neurólogos, farmacólogos clínicos, biólogos moleculares y químicos médicos del IP buscamos apoyo financiero para un proyecto traslacional de investigación relacionado con la enfermedad de Alzheimer (EA) y el síndrome de Down (SD). Acudimos 3 ó 4 años consecutivos a la convocatoria Proyectos de Excelencia del ISC. Un par de veces confeccionamos un proyecto basado en el diseño y síntesis de compuestos con potencial neuroprotector, mezclado con el análisis de biomarcadores. Esta estrategia fracasó porque el proyecto, aunque pluridisciplinar, adolecía de un claro objetivo temático. En una o dos ocasiones más centramos el proyecto en la interesante idea de encontrar biomarcadores sanguíneos y en LCR (líquido cefalorraquídeo), en pacientes de EA y SD, que tienen en común varias vías patogénicas de señalización intracelular (los pacientes Down harán, con la edad, un alzheimer). También fracasamos porque, en realidad, el proyecto una vez más abordaba objetivos dispares. Además, el equipo investigador básico-clínico no aportó la realización de estudios previos que hubiera generado una experiencia de colaboración acumulada, reflejada en publicaciones conjuntas. La mezcla de ovejas churras con las merinas no resultó. ¿Qué hacer, pues?

Con más que meritoria dedicación exclusiva, el doctor Fernando Moldenhauer (Servicio de Medicina Interna), coordina y gestiona una consulta con más de 1000 pacientes de SD adul-

tos. Me consta que se está elaborando una creciente colección de muestras sanguíneas de estos pacientes, con el propósito de utilizarlas en eventuales temas de investigación, con el debido consentimiento informado. Esta rica colección de muestras podría generar una hipótesis que debería complementarse con modelos transgénicos de SD en el ratón. La hipótesis y los objetivos concretísimos deben estudiarse en el "modelo" humano y en el ratón. Solo así, podría quizás perfeñarse un proyecto de investigación que tuviera visos de financiarse por el ISC y/o por alguna fundación de Down. Es más, este proyecto, que solo atañe a una enfermedad afortunadamente infrecuente, tiene sin embargo el valor añadido en el sentido de que su conocimiento patogénico y evolutivo podría iluminar aspectos poco conocidos de su prima hermana, la EA. Precisamente acabo de conocer que la Caixa y el Hospital San Pablo han creado un consorcio para estudiar las analogías down-alzheimer, ¡qué era nuestro proyecto en La Princesa!

Ejemplos como este dan idea de las dificultades con las que se topa el desarrollo del IP-Princesa a corto e incluso el medio plazo. Los ensayos clínicos generan recursos pero contribuyen escasamente a la creación de nuevo conocimiento científico, propio del IP. Por otra parte, atraer a nuevos investigadores, jóvenes y entusiastas, no es fácil, dada la rigidez de las convocatorias públicas y la elevada com-

petitividad entre el número creciente de institutos de investigación sanitaria, acreditados en hospitales de toda España. Aun así, el IP es una realidad que, desgraciadamente, no ha calado hondo en muchos de los profesionales sanitarios de La Princesa.

Al profesor Juan Rodés debemos que vaya cuajando esta idea integradora de las ciencias médicas en España. Pero el doctor Rodés se hizo médico no solo para ayudar a sus semejantes, sino también porque la medicina es ciencia. Que esto es así lo demuestra el hecho de que Juan Rodés se incluya en el grupo de los cuatro o cinco mejores hepatólogos de Europa; sus contribuciones se centraron en el estudio de las complicaciones de las enfermedades hepáticas, tales como la ascitis, el fracaso renal, las infecciones bacterianas, y las hemorragias gastrointestinales. Paseando por el magnífico Parque de la Magdalena, un verano que acudió a la Escuela Teófilo Hernando que le invité, me hablaba con orgullo y devoción de su esposa, Paula, que era catedrática de piano. A ella y a sus hijas les transmito desde aquí mi más sentido pésame y mi admiración por la ingente obra de su esposo y padre. Descanse en paz.

Antonio G. GARCÍA

Profesor Emérito

Universidad Autónoma de Madrid

## ARTÍCULO

### ***Informe de aislamientos 2016: precauciones adicionales en el Hospital Universitario de La Princesa***

*Ana HERNÁNDEZ ACEITUNO y Angels FIGUEROLA TEJERINA*

*Unidad de Vigilancia Epidemiológica. Servicio de Medicina Preventiva*

La transmisión de la infección nosocomial requiere la presencia de 3 elementos: una fuente infecciosa, un huésped susceptible y una vía de transmisión. Constituyen los eslabones de la cadena epidemiológica de las enfermedades transmisibles. En el ámbito hospitalario las vías de transmisión más importantes son el contacto, las gotitas de Pflügger y la vía aérea.

La necesidad de adoptar precauciones adicionales en el hospital es consecuencia del frecuente y estrecho contacto entre pacientes y personal sa-

nitario, del confinamiento que supone la hospitalización y de la mayor susceptibilidad a la infección de algunos de los pacientes ingresados.

La vigilancia y el control de las infecciones debe constituir una prioridad para los profesionales sanitarios, enmarcada en las estrategias de seguridad del paciente y de la calidad asistencial. En el Hospital Universitario de La Princesa disponemos de un sistema de vigilancia y control de los pacientes que requieren precauciones adicionales, cuyos objetivos son:

#### **Objetivo general**

Prevenir la transmisión de microorganismos, desde pacientes infectados o colonizados, a otros pacientes ingresados, personal sanitario y/o visitantes.

#### **Objetivos específicos**

- Detectar precozmente a los pacientes con infección o colonización por microorganismos epidemiológicamente importantes o altamente transmisibles.

- Detectar y controlar los brotes nosocomiales por este tipo de microorganismos.
- Analizar la evolución temporal y las características clínicas de los pacientes infectados o colonizados por estos microorganismos.

En el presente informe se presentan los resultados del año 2016, globales y por microorganismos, de nuestro sistema de vigilancia de aislamientos hospitalarios, así como su comparación con los tres años previos.

### Incidencia de casos

Durante el año 2016 el Servicio de Medicina Preventiva realizó 737 aislamientos hospitalarios. La incidencia acumulada ha sido de 4,9% y la densidad de incidencia de 5,6‰ pacientes-día de estancia (Figura 1). La tendencia ascendente que se observa ha resultado ser estadísticamente sig-

una mediana de 75 años. El 52,9% fueron varones. El 2,3% se encontraban en coma, el 25,9% estaban diagnosticados de insuficiencia renal, el 29,6% de neoplasia, el 14% de EPOC y el 25,4% de diabetes.

El 13,7% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 19% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 69,4% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 19,3% en servicios quirúrgicos y el 11,3% en UCI/REA; no observamos cambios respecto a los 5 últimos años. Los servicios con mayor carga de aislamientos en 2016 han sido: Medicina Interna (29,2%) y Neumología (10,3%), seguido de Cuidados Intensivos (8%), Hematología (6,4%) y Urología (6,4%).

### Características de los aislamientos

En 2016, el 79,4% de los aislamientos fueron de contacto, 0,4% aéreos

*nosa* multirresistente (PAR) con 64 casos (8,7%), y *Acinetobacter baumannii* (AANT) con 9 casos (1,2%).

Esta distribución hace referencia al primer microorganismo detectado que ha motivado el aislamiento y que, en el caso de las enterobacterias portadoras de betalactamasas y carbapenemasas simultáneamente, se ha tenido en cuenta sólo la carbapenemasa.

La duración media de las precauciones adicionales ha sido de 8,7 días (DE 9,1) con una mediana de 6 días. Aunque la duración media ha disminuido con respecto al último año (11,7 días en el 2015), al analizar la mediana no observamos diferencias estadísticamente significativas.

El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue la negativización de los cultivos en el 46,4% de los casos, por alta hospitalaria en el 43,4% y por éxitus en el 7,6%, porcentajes similares a años anteriores.

En 2016, las muestras donde se detectaron con mayor frecuencia estos microorganismos han sido las urinarias (25,5%) seguidas de las nasofaríngeas (21,8%) (Figura 3).

### Aislamientos por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)

En 2016 identificamos y aislamos a 73 pacientes ingresados con cultivos positivos a SARM, lo que supone una incidencia de 0,48% y una densidad de incidencia de 0,55‰, algo inferior a las del 2015 (Figura 4).

La edad media de los pacientes fue de 72 años (DE 15,2) con una mediana de 74 años. El 57,5% fueron varones. El 26% estaban diagnosticados de insuficiencia renal, el 24,7% de neoplasia, el 17,8% de EPOC y el 28,8% de diabetes.

El 9,6% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 19,2% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 66,2% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 15,1% en servicios quirúrgicos y el 18,3% en UCI/REA.

Las infecciones más frecuentes por SARM en 2016 han sido las respiratorias (46,6%), seguidas de las infecciones de piel y partes blandas (27,4%) (Figura 5).

La duración media del aislamiento fue de 11 días (DE 9,1) con una mediana de 9 días. El motivo de finaliza-

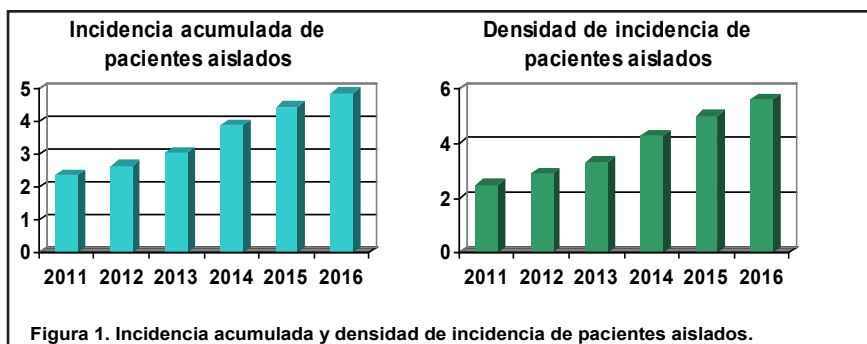


Figura 1. Incidencia acumulada y densidad de incidencia de pacientes aislados.

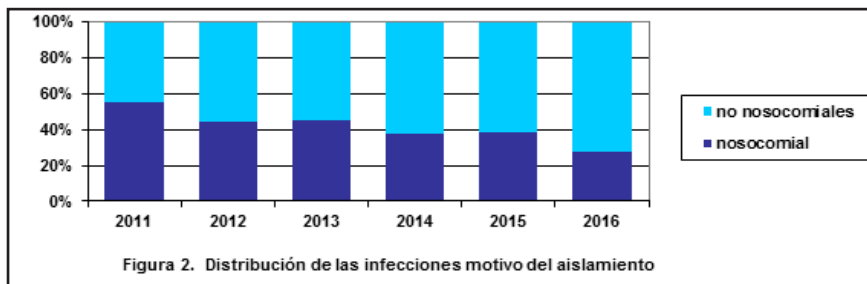


Figura 2. Distribución de las infecciones motivo del aislamiento

nificativa ( $p < 0,05$ ), es decir, que en los últimos 6 años han aumentado los pacientes ingresados que han requerido aislamiento hospitalario.

En 2016, el 27,8% de las infecciones que motivaron el aislamiento fueron de origen nosocomial. Este porcentaje permaneció constante entre los años 2014-2015, y ha disminuido en el 2016 ( $p < 0,05$ ). Por lo que podemos afirmar que el aumento en la incidencia de pacientes aislados es consecuencia del incremento de casos de origen no nosocomial (Figura 2).

### Características de los casos

La edad media de los pacientes que precisaron precauciones adicionales en 2016 fue de 72 años (DE 15,3) con

por *Mycobacterium tuberculosis* y varicela zoster, 1,6% aislamientos de gotitas por meningitis meningocócica, el 20,1% aislamiento de gotitas y contacto por gripe. En el 18,4% de los pacientes aislados (136) se identificó más de un microorganismo susceptible de precauciones adicionales.

Los patógenos más frecuentemente implicados fueron las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) con 171 casos (23,2%), seguidas de gripe con 159 casos (21,6%), Enterobacterias con carbapenemasas (EPC) con 140 casos (19%), *Clostridium difficile* (CD) con 94 casos (12,8%), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) con 73 casos (9,9%), *Pseudomonas aerugi-*



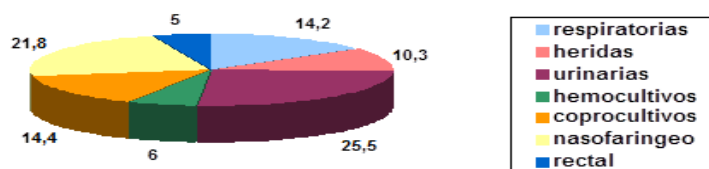


Figura 3. Distribución de las muestras positivas en 2016.

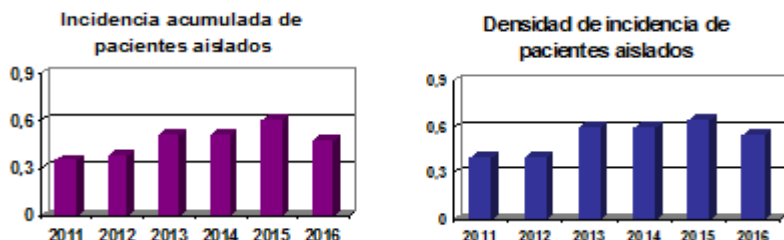


Figura 4. Incidencia acumulada y densidad de incidencia de pacientes aislados por SARM.

ción de las precauciones adicionales ha sido el alta hospitalaria en el 65,8% de los casos, la negativización de los cultivos en el 27,4% de los casos y por éxitos en el 5,5%.

diabetes.

El 26,6% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 28,1% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 50% de los pacientes se encontra-

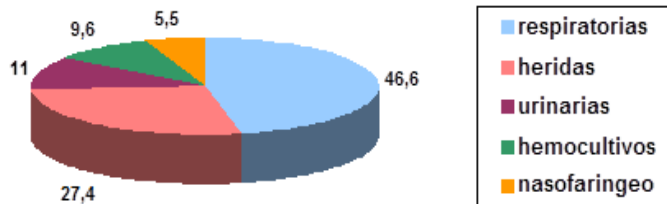


Figura 5. Distribución de las muestras positivas a SARM en 2016

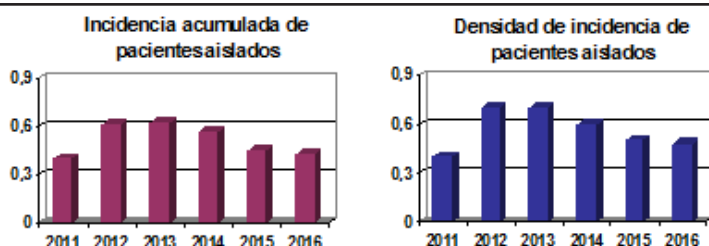


Figura 6. Incidencia acumulada y densidad de incidencia de pacientes aislados por PAR

### Aislamientos por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem (PAR)

En 2016 identificamos y aislamos a 64 pacientes ingresados con cultivos positivos a PAR, lo que supone una incidencia de 0,42% y una densidad de incidencia de 0,48‰ pacientes-día de estancia, cifras muy similares a los últimos dos años (Figura 6).

La edad media de los pacientes fue de 70 años (DE 18,3) con una mediana de 76 años. El 62,5% fueron varones. El 3,1% se encontraba en coma, el 28,1% estaban diagnosticados de insuficiencia renal, el 32,8% de neoplasia, el 20,3% de EPOC y el 18,8% de

ban ingresados en servicios médicos, el 27,4% en servicios quirúrgicos y el 22,6% en UCI/REA.

El 40,6% de las infecciones por PAR en 2016 han sido nosocomiales, porcentaje similar al de 2015 (39,7%), pero inferior a los años anteriores 2014 (55%), 2013 (55%) y 2012 (52%),

Las infecciones más frecuentes por PAR en 2016 han sido las respiratorias (37,5%), seguidas de las urinarias (20,3%) (Figura 7).

La duración media del aislamiento fue de 12 días (DE 9,8) con una mediana de 9 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la negativización de los cultivos en

el 25% de los casos, el alta hospitalaria en el 54,7% de los casos y por éxitos en el 14,1%.

### Aislamientos por Enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEE)

En 2016 identificamos y aislamos a 171 pacientes ingresados con cultivos positivos a BLEE, lo que supone una incidencia de 1,1% y una densidad de incidencia de 1,3‰ pacientes-día de estancia (Figura 8).

Como ya señalamos anteriormente, en el caso de las enterobacterias portadoras de betalactamasas y carbapenemasa simultáneamente, se ha analizado sólo la carbapenemasa. El 60,8% de las Enterobacterias productoras de betalactamasas fueron *Escherichia coli*, el 37,4% *Klebsiella pneumoniae* y el 0,6% *Enterobacter sp.*

La edad media de los pacientes fue de 76 años (DE 13,1) con una mediana de 76 años. El 52,6% fueron varones. El 2,9% se encontraban en coma, el 27,5% estaban diagnosticados de insuficiencia renal, el 32,2% de neoplasia, el 14% de EPOC y el 33,9% de diabetes.

El 15,8% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 19,9% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 60,2% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 24,6% en servicios quirúrgicos y el 12,3% en UCI/REA.

El 25,7% de las infecciones por BLEE en 2016 han sido nosocomiales, porcentaje similar al del año anterior (27,6% en el 2015, 32% en 2014, 41% en 2013 y 35% en 2012).

Las infecciones más frecuentes por BLEE en 2016 han sido las urinarias (56,7%), rectales (12,9%) y heridas (9,9%) (Figura 9).

La duración media del aislamiento fue de 8 días (DE 6,6) con una mediana de 7 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la negativización de los cultivos en el 38,6% de los casos, el alta hospitalaria en el 49,7% de los casos y por éxitos en el 10,5%.

### Aislamientos por Enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC)

En 2016 identificamos y aislamos a 140 pacientes ingresados con cultivos positivos a EPC, lo que supone una incidencia de 0,92% y una densidad de incidencia de 1,06‰ pacientes-día de

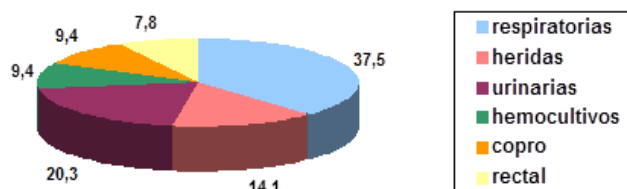


Figura 7. Distribución de las muestras positivas a PAR en 2016.

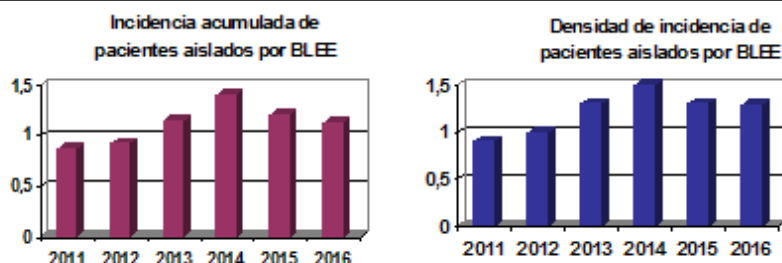


Figura 8. Incidencia acumulada y densidad de incidencia de pacientes aislados por BLEE.

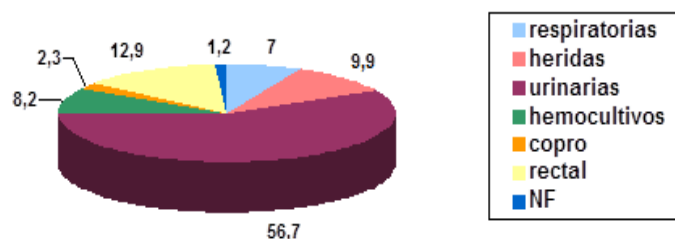


Figura 9. Distribución de las muestras positivas a BLEE en 2016.

estancia (Figura 10). Solo podemos comparar con 2015 y 2014 porque en junio de 2013 se aisló por primera vez una Enterobacteria portadora de carbapenemasa en nuestro hospital.

El 86,9% de Enterobacterias portadoras de carbapenemasas fueron *Kleb-*

*siella pneumoniae*, el 7,9% *Enterobacter sp* y el 5,1% *Escherichia coli*.

La edad media de los pacientes fue de 74 años (DE 14,8) con una mediana de 77 años. El 58,6% fueron varones. El 2,1% se encontraban en coma, el 30,7% estaban diagnosticados de in-

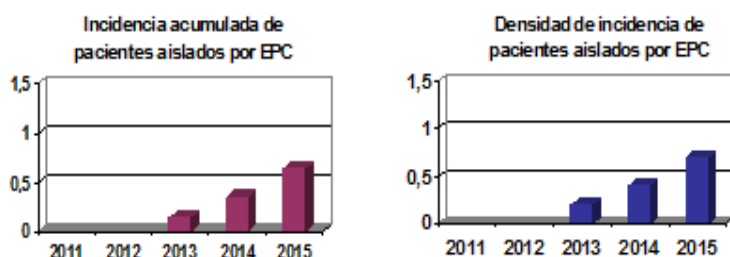


Figura 10. Incidencia acumulada y densidad de incidencia de pacientes aislados por EPC.

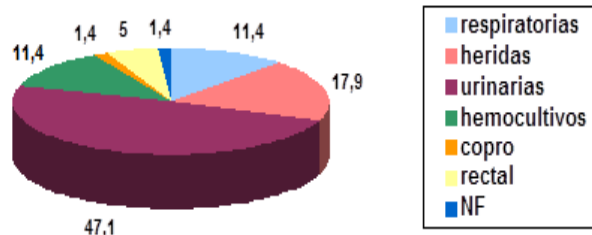


Figura 11. Distribución de las muestras positivas a EPC en 2016.

suficiencia renal, el 35% de neoplasia, el 10,7% de EPOC y el 30% de diabetes.

El 20,7% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 27,9% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 60,3% en servicios médicos, el 28,7% en servicios quirúrgicos y el 11% en la REA o en la UCI.

Las infecciones más frecuentes por EPC han sido las urinarias (47,1%), seguidas de infecciones de piel y partes blandas (17,9 %) (Figura 11).

La duración media del aislamiento fue de 12 días (DE 12,4) con una mediana de 9 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la negativización de los cultivos en el 36,4% de los casos, el alta hospitalaria en el 46,4% de los casos y por éxitos en el 13,6%.

## CONCLUSIONES

1. Hay una tendencia ascendente, estadísticamente significativa, en el número de aislamientos hospitalarios en los últimos años. Como consecuencia de las mejoras implementadas en el Sistema de Vigilancia y Control, existe una mayor detección de los pacientes susceptibles a precauciones adicionales.
2. Desde la puesta en marcha de los sistemas de alertas microbiológicas, la incidencia de aislamientos por infecciones y/o colonizaciones de origen nosocomial ha disminuido entre los años 2011-2014, permaneciendo en el año 2016 en valores similares al 2015, mientras que se observa un incremento en la detección de pacientes que ingresan con patógenos que precisan precauciones adicionales.
3. La mayoría de los aislamientos hospitalarios corresponden a microorganismos multirresistentes siendo los más frecuentes: las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. Si no tenemos en cuenta los aislamientos por gripe y *Clostridium difficile*, el siguiente más frecuente serían las Enterobacterias con carbapenemasas, seguido de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos que han experimentado una disminución en el último año.

4. En el mes de Noviembre del 2016 se ha producido un brote epidémico por *Acinetobacter baumannii* en el servicio de Medicina Interna, entendiéndose por brote la aparición de más casos de los esperados, de infección o colonización por un mismo microorganismo, en una misma área hospitalaria y en

un periodo de tiempo determinado. Tras las medidas de control, basadas en el aislamiento de contacto de los pacientes infectados y/o colonizados y en la limpieza exhaustiva del material y del entorno en contacto con el paciente, no se produjeron más infecciones por *Acinetobacter baumannii*.

5. Podemos concluir que los sistemas de aislamientos hospitalarios, establecidos de forma coordinada entre los Servicios de Microbiología y Medicina Preventiva, cuando cuentan con el apoyo e implicación de la Dirección, obtienen mayores éxitos y repercuten en mejores resultados en la seguridad del paciente.

## COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

### **Nota informativa sobre la vacuna Td (tétanos, difteria de baja carga)**

*Sudirección General de Promoción Prevención y Educación para la Salud*

*Dirección General de Salud Pública*

Ante la situación actual de desabastecimiento a nivel nacional de la vacuna Td, la Dirección General de Salud Pública apoyada por el Comité Asesor de Vacunas adopta las siguientes medidas:

- Las vacunas disponibles se destinarán exclusivamente para la profilaxis antitetánica de las heridas tetanígenas que cumplan los criterios establecidos en esta nota.
- Se suspende, temporalmente, la administración de Td como dosis de recuerdo a los 14 años de edad.
- Las vacunas Td disponibles se centralizarán en el Centro Regional de Vacunación adonde se derivarán los pacientes una vez evaluada la necesidad de administrarles una dosis (C/ General Oraá 15, horario de lunes a viernes de 9 a 14 y de 15,30 a 20,30 sin necesidad de cita previa, teléfono: 91 411 11 40).
- El paciente deberá acudir al Centro Regional de Vacunación adjuntando informe del Médico de Familia o Pediatra donde conste la clasificación de la herida como tetaní-

gena lo que motiva la necesidad de vacunación, junto con la información sobre las dosis previas de vacunas conteniendo toxoide tetánico y la fecha de administración de las mismas, o en caso de no disponer de esta información, debe figurar de forma explícita que se desconoce su administración o el estado vacunal del paciente frente al tétanos.

- Se distribuirán vacunas también a los Servicios de Farmacia de los Hospitales Públicos y Privados de la CM. En la medida de lo posible serán los Servicios de Medicina Preventiva los responsables de verificar la prescripción correcta de esta vacuna. Los pacientes en situación grave, o fuera del horario de apertura del Centro Regional de Vacunación, serán vacunados en el Hospital.
- Cuando se agoten las dosis de Td, se dispone de otra vacuna adquirida por medicamentos extranjeros dTpa-VPI (Repevax®). Esta vacuna puede administrarse en personas a partir de 3 años de edad tam-

bién para la profilaxis de heridas tetanígenas.

#### **Criterios para la vacunación ante una herida tetanígena:**

**Paciente que ha recibido menos de 3 dosis de vacuna a lo largo de la vida frente a tétanos y que presenta una herida tetanígena.**

**Se considera herida tetanígena:** heridas o quemaduras con un importante grado de tejido desvitalizado, heridas punzantes especialmente donde ha habido contacto con suelo o estiércol, las contaminadas con cuerpo extraño, fracturas con herida, mordeduras, congelación, aquellas que requieren intervención quirúrgica y que esta se retrasa más de 6 horas y aquellas que se presentan en pacientes con sepsis sistémica.

Es imprescindible la colaboración de todos los profesionales sanitarios para conseguir optimizar los recursos disponibles, garantizando la calidad y la seguridad de la asistencia.



**”Ley 29/2006: “Los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por medicamentos”.**

## INVESTIGACIÓN CLÍNICA

### *La farmacogenómica como herramienta en la prescripción de medicamentos psiquiátricos*

Miriam SAIZ RODRÍGUEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Muchos de los pacientes psiquiátricos experimentan intolerancia a fármacos y algunos de ellos no alcanzan una eficacia farmacológica suficiente. Estos problemas clínicos pueden llevar a discontinuaciones en el tratamiento, eventos adversos y cambios constantes en los regímenes de tratamiento.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con depresión experimenta algún tipo de mejora en la remisión de los síntomas una vez tratados con fármacos antidepresivos, y este porcentaje es aún más bajo en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos (1).

En este sentido, la farmacogenómica, el estudio de la influencia de los genes en la respuesta al tratamiento, desempeña un papel importante. Analizando el componente genético del paciente se individualiza el tratamiento en base a predicciones de eficacia y seguridad de los fármacos que se le van a administrar, así, la farmacogenómica ayuda al clínico a prescribir un determinado tratamiento con la máxima eficacia y la mínima toxicidad (2).

Los fármacos para el tratamiento de la depresión, ansiedad y psicosis intervienen en la regulación de la neurotransmisión sináptica. Aquellos polimorfismos en genes que codifican para proteínas involucradas en la neurotransmisión son susceptibles de investigación farmacogenómica, así como aquellos genes asociados con la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos que se van a administrar. Actualmente se conocen al menos 28 marcadores farmacogenómicos para el tratamiento con fármacos psiquiátricos (1).

Por ejemplo, el gen transportador de serotonina SLC6A (solute carrier family 6) es uno de los genes más estudiados en farmacogenómica (3). Puesto que el transportador de serotonina (5-HTT) es el principal sitio de acción de los fármacos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), los polimorfismos en este gen se consideran marcadores potenciales de la respuesta al tratamiento con estos fármacos. Los sujetos con trastorno depresivo mayor portadores de la variante alélica larga o "L" responden mejor al tratamiento con fluvoxamina que aquellos homocigotos para la variante alélica corta o "S" (4), puesto que la presencia en homocigosis del alelo L tiene mayor actividad transcripcional que el alelo S (5,6). A su vez, se vio cómo los pacientes portadores de la variante S del gen SLC6A4 experimentaban más eventos adversos graves cuando era tratados con paroxetina (7).

Los genes receptores y transportadores de dopamina se investigan por la potencial asociación de determinados polimorfismos en receptores dopaminérgicos DRD2 y DRD3 con el resultado clínico del tratamiento con psicóticos. Explorando la farmacogenómica de estos receptores se adquiere mayor conocimiento sobre el origen de enfermedades como la esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, trastorno de déficit de atención y ansiedad (2).

Además de serotonina y dopamina, la exploración de los genes del citocromo P450 desempeña un papel primordial en la aplicación de la farmacogenómica. Estos genes codifican enzimas metabolizadoras de fármacos, entre otras CYP2D6 y CYP2C19 (8). Aquellos pacientes con genotipos que induzcan

un metabolismo lento de los fármacos necesitan que se reduzca la dosis de antidepresivos para evitar la aparición de eventos adversos, mientras que los metabolizadores rápidos necesitarán un incremento de la dosis para alcanzar niveles terapéuticos. Diversos estudios en los genes del citocromo P450 revelaron una mayor estancia hospitalaria en aquellos pacientes portadores de determinados alelos, así como una correlación entre variantes alélicas y la incidencia de eventos adversos (9).

A pesar del gran avance en el conocimiento de la farmacogenómica, su implicación clínica en la toma de decisiones progresa más lentamente. Algunas de las recomendaciones farmacogenómicas y sus implicaciones se han añadido a las fichas técnicas de algunos fármacos aprobados, sin embargo, no siempre se aplican en la clínica (10). Añadir las pruebas genéticas a los sistemas de solicitud y registro de muestras incrementa la disponibilidad de los clínicos de este tipo de pruebas y puede así extender su uso. Se espera por tanto que los clínicos tengan un mayor acceso a las pruebas genéticas, y que de este modo se implementen en la práctica clínica, en beneficio de los pacientes.

La farmacogenómica no es siempre necesaria en todos los casos, pero sí se ha demostrado su utilidad en los casos donde el paciente no alcanza la eficacia necesaria o aparecen eventos adversos graves. La prescripción guiada a través de la farmacogenómica puede mejorar el resultado clínico rápido y satisfactoriamente.

## REFERENCIAS

1. Reynolds GP, McGowan OO, Dalton CF. Pharmacogenomics in psychiatry: the relevance of receptor and transporter polymorphisms. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Apr; 77 (4): 654–72.
2. Narang P, Johnson A, Enja M, Lippmann S. Pharmacogenomics Can Enhance Prescribing of Psychiatric Medications. *South Med J*. 2016 Oct; 109 (10): 628–30.
3. Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*. 2007 Mar; 12 (3): 247–57.
4. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*. 1998 Nov; 3 (6): 508–11.
5. Gerretsen P, Pollock BG. Pharmacogenetics and the serotonin transporter in late-life depression. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008 Dec; 4 (12): 1465–78.
6. Gelernter J, Freimer M. PstI RFLP at the SERT locus. *Hum Mol Genet*. 1994 Feb; 3 (2): 383.
7. Murphy GM, Hollander SB, Rodrigues HE, Kremer C, Schatzberg AF. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Nov; 61 (11): 1163–9.



8. Hicks JK, Swen JJ, Thom CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2013 May; 93 (5): 402–8.

9. Hamilton SP. The promise of psychiatric pharmacogenomics. *Biol Psychiatry.* 2015 Jan 1; 77 (1): 29–35.

10. Thompson C, Steven P Hamilton null, Catriona Hippman null. Psychiatrist attitudes towards pharmacogenetic testing, direct-to-consumer genetic testing, and integrating genetic counseling into psychiatric patient care. *Psychiatry Res.* 2015 Mar 30; 226 (1): 68–72.



**“Los pacientes con insuficiencia cardiaca que mantienen la digoxinemia en 0,5-0,9 ng/mL presentan una reducción de la mortalidad”.**

## ENSAYOS CLÍNICOS

### ***Dexanfetamina de liberación prolongada en el tratamiento de la dependencia crónica de cocaína en pacientes en tratamiento con heroína***

\*\*\* NOTA: se trata un resumen del artículo «Sustained-release dexamfetamine in the treatment of chronic cocaine-dependent patients on heroin-assisted treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial», escrito por Mascha Nuijten, Peter Blanken, Ben van de Wetering, Bastiaan Nuijen, Wim van den Brink y Vincent M Hendriks, y publicado el 22 de marzo de 2016 en la revista *The Lancet*.

#### Introducción

El tratamiento con heroína es efectivo en pacientes dependientes de heroína que son refractarios al tratamiento con metadona, reduciendo el consumo ilícito de heroína y mejorando el estado mental y físico y el funcionamiento social, como han demostrado siete ensayos controlados aleatorizados y dos estudios de cohortes. Sin embargo, muchos pacientes dependientes de heroína son al mismo tiempo dependientes de cocaína, lo que empeora el pronóstico del tratamiento; a menudo no muestran una reducción del consumo de cocaína, o bien sólo lo hacen de forma discreta. La farmacoterapia con agonistas en pacientes dependientes crónicos de cocaína que realizan tratamiento con agonistas opioides podría ser una estrategia viable. Un reciente ensayo aleatorizado controlado con placebo con metilfenidato de liberación inmediata en pacientes dependientes de cocaína que ya estaban en tratamiento con heroína no mostró beneficios en términos de reducción del consumo de cocaína.

El análisis de tratamientos sustitutivos para el tratamiento de la dependencia de cocaína, incluyendo

psicoestimulantes y otros agonistas dopaminérgicos, sugiere que la dexanfetamina de liberación prolongada es probablemente el agonista más prometedor para reducir el consumo de cocaína y el craving, pero los estudios previos se vieron limitados por la baja adherencia y los resultados a menudo no alcanzaron significación estadística.

En el presente estudio se propuso evaluar la aceptabilidad, eficacia y seguridad del empleo de una dosis oral de 60mg/día de dexanfetamina de liberación prolongada en pacientes dependientes de cocaína-crack con dependencia comórbida de heroína que participaban en programas de tratamiento con heroína.

#### CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN

##### *Evidencia previa al estudio*

La revisión Cochrane (2008) se basó en 16 ensayos clínicos paralelos aleatorizados controlados con placebo sobre la eficacia y seguridad de fármacos estimulantes (bupropion, dexanfetamina, metilfenidato, modafinilo, mazindol, metanfetamina y selegilina) para el tratamiento de trastornos por uso de cocaína. Como grupo, estos estimulantes

no redujeron el consumo de cocaína. Cuando el tipo de fármaco se incluyó en el análisis, la proporción de pacientes que consiguieron una abstinencia sostenida del consumo de cocaína fue mayor en los que habían empleado bupropion y dexanfetamina. Los autores concluyeron que la evidencia del tratamiento con estimulantes para la dependencia de cocaína no era concluyente, pero también que existían resultados prometedores para la dexanfetamina y el bupropion.

Un estudio de 2012 con 81 pacientes hizo un ensayo con la combinación de anfetamina y topiramato, haciendo imposible conocer la contribución de cada uno. Otro estudio del mismo año, comparó los efectos de la dexanfetamina, el modafinilo y la combinación de modafinilo con dexanfetamina se asociaron con un aumento del consumo de cocaína, mientras que la dexanfetamina sola no mostró diferencias significativas con placebo en términos de reducción del consumo de cocaína.

### Valor añadido del estudio actual

Otros estudios sobre el efecto de la dexanfetamina en pacientes dependientes de cocaína fueron prometedores, pero a menudo reducidos a muestras de pequeño tamaño, alto abandono del tratamiento y, en consecuencia, resultados poco significativos.

El estudio actual con dexanfetamina de liberación prolongada en pacientes que presentan al mismo tiempo dependencia de cocaína y de heroína, y que participan en programas de tratamiento con heroína, ofrece un contexto en el que la adherencia al tratamiento es óptima, permitiendo evaluar el verdadero potencial de la dexanfetamina de liberación prolongada en el tratamiento de la dependencia de cocaína.

**Implicaciones de la evidencia disponible**

La dexanfetamina de liberación prolongada es un tratamiento agonista seguro y eficaz para el tratamiento de pacientes dependientes de cocaína cuando se puede establecer una buena adherencia terapéutica. Es necesaria la replicación de estos resultados, así como la optimización de los parámetros del tratamiento y las medidas para aumentar la adherencia.

### MÉTODO

Este estudio, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, forma parte de un proyecto más amplio en el que se han realizado ensayos con 3 fármacos (topiramato, modafinilo y dexanfetamina de liberación prolongada) en estudios sepa-

rados con pacientes dependientes de cocaína-crack en Países Bajos.

Los participantes del estudio fueron reclutados de la población de pacientes que en ese momento recibían tratamiento con metadona oral junto con diacetilmorfina (heroína) para tratar la dependencia de heroína en programas de tratamiento supervisados en dos centros en Ámsterdam, uno en Róterdam y otro en La Haya.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir durante 12 semanas o bien dexanfetamina de liberación prolongada o bien placebo. En ambos casos los pacientes continuaron recibiendo su tratamiento habitual con heroína.

El tratamiento consistió en la administración, junto al tratamiento con heroína, de una dosis diaria de 60mg de dexanfetamina de liberación prolongada en una sola toma en el grupo experimental o bien de un placebo idéntico en el grupo placebo, durante 12 semanas.

Las evaluaciones del estudio se realizaron en el punto de partida y al término de las semanas 4, 8 y 12. Se administraron en dichos momentos distintos cuestionarios para evaluar varios parámetros (nivel de dependencia a la cocaína y otros tóxicos, frecuencia del consumo, riesgo de suicidio, realización de actividades ilegales, salud mental y física...). En las últimas 4 semanas del estudio se recogieron muestras de orina 2 veces por semana para analizar la presencia de metabolitos de la cocaína. También se reali-

zaron otras pruebas como análisis de sangre, electrocardiograma, monitorización de constantes y de efectos adversos importantes, test de embarazo, registros del cumplimiento terapéutico y, al finalizar la semana 12, un cuestionario de satisfacción para valorar el tratamiento. Los participantes recibieron una remuneración de 85 euros.

Se aplicó un análisis por intención de tratar, incluyendo a todos los pacientes reclutados para estudiar las diferencias entre los resultados primarios, secundarios y de seguridad.

### RESULTADOS

El análisis de los resultados primarios mostró que el número de días de consumo de cocaína referido fue significativamente menor en el grupo que empleó dexanfetamina respecto al grupo placebo (44.9 días [s 29.4] frente a 60.6 días [s 24.4], respectivamente).

En cuanto a los resultados secundarios relacionados con el consumo de cocaína, el período de abstinencia más largo fue significativamente mayor en el grupo que empleó dexanfetamina. De forma parecida, los pacientes del grupo que empleó dexanfetamina se mantuvo en abstinencia por al menos 3 días consecutivos en más ocasiones que los que tomaron placebo e informaron de mayor número de días de abstinencia en las últimas 4 semanas del estudio. Ocho pacientes (el 21%) del grupo que empleó dexanfetamina tuvo al menos un test de orina negativo para cocaína en las últimas 4 semanas, comparado con dos pacientes (el 6%) en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa). Además, la media de días de abstinencia de cocaína en las 4 semanas precedentes al punto de partida comparada con la media en las últimas 4 semanas del estudio aumentó significativamente más en el grupo que empleó dexanfetamina respecto al grupo placebo (de 6.5 días [s 6.9] a 15.2 días [s 10.8] frente a 5.4 días [s 7.2] a 7.5 días [s 9.1], respectivamente).

En cuanto a otros resultados secundarios (craving de cocaína, consumo de otras sustancias, salud y criminalidad) no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos.

### DISCUSIÓN

El estudio muestra la aceptabilidad, eficacia y seguridad de 60mg/día de dexanfetamina de liberación prolongada como fármaco sustitutivo en el tratamiento de la dependencia crónica de cocaína en pacientes dependen-

	Grupo dexanfetamina de liberación prolongada (n=38)	Grupo placebo (n=35)	Coefficiente regresión exponencial (IC 95%)	Valor de p
<b>Resultado primario</b>				
Días de consumo de cocaína durante las 12 semanas del estudio	44.9 (29.6)*	60.6 (24.3)*	1.67 (1.05-2.67)	0.031
<b>Resultados secundarios relacionados con el consumo</b>				
Período más largo de abstinencia mantenida (días)	17.9 (24.9)*	6.7 (11.7)*	2.69 (1.66-4.36)	<0.0001
Período de abstinencia igual o superior a 21 días (% de pacientes)	11 (29%)*	2 (6%)*	6.72 (1.37-32.97)	0.019
Días totales de abstinencia en las últimas 4 semanas	15.2 (10.8)*	7.5 (9.1)*	2.04 (1.26-3.31)	0.004
Proporción de muestras de orina negativas para cocaína en las últimas 4 semanas	10.6 (25.1)*	3.9 (17.9)*	2.60 (1.14-5.94)	0.024

\* Entre paréntesis las desviaciones estándar.

tes de heroína. La dextroamfetamina de liberación prolongada fue superior al placebo en términos de consumo tanto referido por los participantes como reflejado por los test de orina. La dextroamfetamina de liberación prolongada fue generalmente bien aceptada, con una alta adherencia al tratamiento. No se registraron efectos adversos importantes en el grupo que empleó el fármaco; tampoco hubo efectos adversos inesperados y la mayor parte de los efectos adversos que se produjeron fueron transitorios y bien tolerados.

Estos resultados suponen una contribución importante en la búsqueda de

farmacoterapias eficaces para la dependencia de cocaína y, adicionalmente, podrían ser útiles para el tratamiento de adicciones a otros estimulantes.

El estudio se llevó a cabo en un marco muy específico, por lo que surge el interrogante de si la eficacia demostrada por la dextroamfetamina de liberación prolongada se puede generalizar a los pacientes dependientes de cocaína fuera de los programas de tratamiento con heroína.

Se concluye que la dextroamfetamina de liberación prolongada es un fármaco eficaz en el tratamiento de la

dependencia a cocaína en pacientes que se encuentran en tratamiento con heroína. Es necesaria la replicación de estos resultados en pacientes dependientes de cocaína refractarios al tratamiento así como en pacientes con dependencia de otros estimulantes en escenarios menos específicos, haciendo énfasis en las estrategias para optimizar la adherencia terapéutica.

Dr. Álvaro RAMOS PANIAGUA  
MIR 2. Servicio de Psiquiatría

## FARMACOVIGILANCIA

### ***Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores***

*Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC)*

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 10 de febrero de 2017*

*Referencia: MUH (FV), 1/2017*

- **Tras la evaluación realizada se confirma que el tratamiento con canagliflozina podría incrementar el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores.**
- **Actualmente no puede descartarse que dapagliflozina y empagliflozina también puedan asociarse a un incremento de este riesgo.**
- **Deberá considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con canagliflozina en aquellos pacientes que desarrollen complicaciones importantes en los pies.**
- **Se deberá realizar una adecuada monitorización de los pacientes en tratamiento con cualquier SGLT-2 que presenten, entre otros, factores de riesgo para amputación, e insistirles en la importancia de un adecuado cuidado preventivo del pie diabético.**

La canagliflozina es un antidiabético de administración oral, perteneciente al grupo de los inhibidores reversibles del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), que actúa reduciendo la reabsorción renal de glucosa y produciendo diuresis osmótica.

En mayo de 2016 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informó (NI MUH (FV), 10/2016) sobre el inicio de una revisión, con el objetivo de evaluar el incremento de riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores asociado al uso de canagliflozina. Esta evaluación se inició tras conocerse los resultados preliminares de dos estudios (CANVAS y CANVAS-R) en pacientes diabéticos con riesgo elevado de presentar eventos cardiovasculares.

Posteriormente, se estimó conveniente incluir en esta revisión al resto de principios activos pertenecientes al grupo de los SGLT-2 (dapagliflozina y empagliflozina) para valorar la posibilidad de que pudiese tratarse de un efecto de clase.

Una vez finalizada la evaluación, las conclusiones alcanzadas han sido las siguientes:

- En base a los datos procedentes de los estudios CANVAS y CANVAS-R se confirma que el tratamiento con canagliflozina podría incrementar el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores (fundamentalmente los dedos de los pies) en pacientes diabéticos. Hasta el momento no se ha podido dilucidar el

mecanismo causal que explique esta circunstancia.

- Actualmente no puede descartarse que dapagliflozina y empagliflozina también puedan asociarse a un incremento de este riesgo. Si bien no ha llegado a constatarse que tal incremento de riesgo exista, la posibilidad de que pueda tratarse de un efecto de clase no ha podido excluirse dado que:

1. Los datos disponibles para dapagliflozina y empagliflozina sobre amputación no traumática en miembros inferiores, procedentes tanto de ensayos clínicos como de la experiencia post-comercialización, son limitados.



2. Todos los SGLT-2 comparten el mismo mecanismo de acción.
3. El potencial mecanismo que conduce al aumento del riesgo de amputación no se conoce.
4. No se ha identificado ninguna causa subyacente específica que pueda explicar que este aumento de riesgo es únicamente atribuible a canagliflozina.

**En base a estas conclusiones y mientras se obtiene información adicional de otros estudios actualmente en curso con los SGLT-2, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:**

- **Con respecto a canagliflozina:** Considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que desarrollen complicaciones importantes en los pies (p.ej ulceraciones o infecciones).
- **Con respecto al grupo terapéutico (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina):**

- o **Vigilar a los pacientes al objeto de detectar signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales.**
- o **Asimismo, deberán ser cuidadosamente monitorizados aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para amputación, como amputaciones previas, enfermedad vascular periférica o neuropatía preexistente.**
- o **Se deberá iniciar tratamiento precoz de los problemas clínicos que surjan en los pies: ulceración, infección, dolor de nueva aparición o sensibilidad, entre otros.**
- o **Se deberá recordar a los pacientes la importancia de:**
  - **Seguir las pautas estándar para el cuidado rutinario preventivo del pie diabético.**
  - **Mantener una buena hidratación.**

- **Informar al médico si se desarrollan úlceras, decoloración de la piel, dolor de nueva aparición o sensibilidad en extremidades inferiores.**

Actualmente en España, canagliflozina se comercializa bajo los nombres comerciales de ▼Invokana (canagliflozina) y ▼Vokanamet (canagliflozina/metformina). Dapagliflozina como ▼Ebymect (dapagliflozina/metformina); ▼Edistride (dapagliflozina); ▼Forxiga (dapagliflozina) y ▼Xigduo (dapagliflozina/metformina). Empagliflozina como ▼Jardiance (empagliflozina) y ▼Synjardy (empagliflozina/metformina).

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web <https://www.notificaram.es/>.

## ***Apremilast (▼Otezla): riesgo de ideación y conducta suicida***

Otezla (apremilast), solo o en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada, o han presentado intolerancia al tratamiento previo con un FAME. También está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido o tienen contraindicado o no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

Una reciente revisión llevada a cabo por las agencias europeas reguladoras de medicamentos en la que se han evaluado los datos procedentes tanto de los ensayos clínicos como de la experiencia poscomercialización de apremilast apuntan hacia una asociación causal entre la ideación y la conducta suicida y el uso de este medicamento.

Durante los ensayos clínicos y el periodo poscomercialización de Otezla®

(apremilast) se han notificado, de forma poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $\leq 1/100$  pacientes), casos tanto de ideación como de conducta suicida en pacientes con o sin antecedentes de depresión.

A partir de los datos poscomercialización (disponibles a 20 de marzo de 2016), se han identificado los siguientes 65 casos: 5 de suicidio consumado, 4 de intento de suicidio, 50 de ideación suicida, 5 de depresión suicida y 1 caso de conducta suicida. En 32 de los 65 casos, para los que se disponía de información, los pacientes notificaron una mejoría de los síntomas tras suspender el tratamiento. Desde el lanzamiento hasta el 20 de marzo de 2016, la exposición a apremilast ha sido de aproximadamente 105.000 pacientes.

En relación con la depresión, tras la comercialización del producto se han notificado varios casos (algunos de ellos graves) de esta reacción adversa al medicamento. En los ensayos clínicos se identificó un desequilibrio en cuanto a los casos de depresión en los pacientes tratados con apremilast fren-

te a los tratados con placebo.

**Antes de iniciar tratamiento con apremilast se deberá evaluar la relación beneficio-riesgo del tratamiento en los pacientes con antecedentes de desórdenes psiquiátricos** así como en aquellos que reciban tratamientos con medicamentos que puedan producir este tipo de sintomatología.

**Asimismo, se recomienda suspender el tratamiento en los pacientes que desarrollen síntomas psiquiátricos de nueva aparición o sufran un empeoramiento de los preexistentes, o ideación suicida.**

Se debe indicar a los pacientes y/o sus cuidadores que informen a su médico sobre cualquier cambio de conducta o del estado de ánimo, así como cualquier tipo de ideación suicida.



## ***Lenalidomida (▼ Revlimid): reactivación viral***

Revlimid (lenalidomida) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante y, en combinación con dexametasona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo. Además, está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas, y para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto en recaída o refractario.

Se han notificado casos de reactivación viral durante el tratamiento con lenalidomida, especialmente en pacientes previamente infectados por el virus herpes zóster o el de la hepatitis B (VHB). Algunos de los casos de reactivación del VHB evolucionaron a insuficiencia hepática aguda llegando a provocar la muerte del paciente.

Se han notificado en muy raras ocasiones (<1/10.000 pacientes) casos de reactivación del VHB aunque en 4 de los pacientes afectados, el cuadro clínico evolucionó a insuficiencia hepática. En esos 4 casos, se suspendió el tratamiento con lenalidomida y fue preciso administrar tratamiento antiviral. Los pacientes con antecedentes de infección previa por el VHB deberán ser vigilados estrechamente durante todo el tiempo que se encuentren en tratamiento con lenalidomida al objeto de detectar la aparición de signos y/o síntomas de reactivación viral, incluida la infección por el VHB.

En algunos de los casos de reactivación del virus del herpes zóster llegó a producirse herpes zóster diseminado, meningitis o herpes zóster oftálmico, por lo que asimismo fue necesario administrar tratamiento antiviral y suspender temporal o permanentemente el tratamiento con lenalidomida.

Si bien habitualmente los pacientes tratados con lenalidomida presentan factores de riesgo previos para la reac-

tivación viral, entre los que se incluyen: edad avanzada, progresión tumoral subyacente y tratamiento previo o concomitante con terapias inmunosupresoras, como trasplante de células madre, el efecto inmunosupresor de lenalidomida podría aumentar aún más dicho riesgo.

**Antes de iniciar tratamiento con lenalidomida, se deberá realizar serología del VHB. En caso de que dicha serología diese un resultado positivo se recomienda consultar a un experto en enfermedades hepáticas y en el tratamiento del VHB.**

**Durante todo el tiempo que dure el tratamiento con lenalidomida los pacientes con antecedentes de infección previa por VHB deberán ser vigilados estrechamente al objeto de detectar la aparición de signos y/o síntomas de reactivación viral, incluida la infección activa.**

## ***Granisetron y síndrome serotoninérgico***

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico con el uso de antagonistas 5-HT<sub>3</sub> en monoterapia, pero sobre todo en combinación con otros fármacos serotoninérgicos [que inclu-

yen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (ISRSN)]. Se recomienda una adecuada observación de los

pacientes con síntomas de síndrome serotoninérgico y/o síntomas de reactivación viral, incluida la infección activa.

## ***Zonisamida y problemas oculares***

Se han identificado glaucoma de ángulo cerrado, dolor ocular, miopía, visión borrosa y disminución de la agudeza visual como nuevas reacciones adversas.

Se ha notificado un síndrome consistente en miopía aguda asociada a glaucoma secundario de ángulo cerrado en pacientes adultos y pediátricos

tratados con zonisamida. Los síntomas incluyen un cuadro agudo de disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular. Los hallazgos oftalmológicos pueden incluir miopía, aplanamiento de la cámara anterior, hiperemia ocular (enrojecimiento) y aumento de la presión intraocular. Los síntomas pueden aparecer desde unas horas hasta semanas desde el inicio del tratamiento.

El tratamiento incluye la suspensión de zonisamida lo antes posible según criterio médico y la adopción de las medidas pertinentes para reducir la presión intraocular. Se debe tener precaución cuando se trate con zonisamida a pacientes con antecedentes de trastornos oculares.

## ***Decitabina y enfermedad pulmonar intersticial***

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial -EPI- (incluyendo infiltrados pulmonares, neumonía organizada y fibrosis pulmonar) sin signos de etiología infecciosa en pacientes que reciben decitabina (Dacogen®), un fármaco autorizado para

el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Se debe realizar una cuidadosa evaluación de los pacientes que presenten un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares para descartar EPI y si esta llegase finalmente a confirmar, se

deberá iniciar tratamiento adecuado. La ficha técnica de los medicamentos con decitabina se actualizará para incluir nueva información a este respecto.

## ***Budesonida: visión borrosa y coriorretinopatía serosa central***

La visión borrosa es una reacción adversa que hasta ahora sólo se mencionaba en la información del producto de budesonida cápsulas. Tras haberse notificado casos con las formas inhaladas e intranasales, y puesto que se supone que este efecto ocurre por absorción sistémica del producto y que las otras formulaciones también se absorben por vía general, se ha considerado que esta reacción adversa resulta relevante para todas las preparaciones. Teniendo en cuenta el

número de reacciones adversas notificadas, “visión borrosa” aparecerá para las formulaciones enterales e intranasales como reacción adversa con una frecuencia de aparición “rara”. Para las formulaciones dermatológicas e inhaladas figurará como “poco frecuente”.

Se han descrito casos de coriorretinopatía serosa central (CRSC) tras la administración local de corticosteroides por vía inhalatoria e intranasal, epidural, intraarticular, tópica dérmica

y periocular. Los datos acumulados sugieren la posibilidad de que las formas tópicas de budesonida aumenten el riesgo de presentar esta patología. Por lo tanto, es importante que, en presencia de problemas oculares, se llame la atención de los pacientes y los médicos sobre la posibilidad de que los glucocorticoides tópicos puedan contribuir a la aparición de la enfermedad o a su empeoramiento. En base a ello se actualizará la ficha técnica y el prospecto.

## ***Fluconazol: aborto espontáneo y nacido muerto***

El fluconazol oral está indicado para el tratamiento de la candidiasis vaginal aguda, cuando la administración tópica ha fallado, o en casos de recurrencia o síntomas severos. Se estima que la prevalencia de la candidiasis vaginal en mujeres embarazadas es del 10%.

Estudios previos sobre la seguridad del fluconazol en el embarazo relacionan el tratamiento a dosis altas y a largo plazo con el riesgo de malformaciones congénitas.

La FDA a principios de 2016 tuvo conocimiento de la publicación de un estudio que describía una asociación

entre el uso de fluconazol en el embarazo y aborto espontáneo.

En Europa, se ha llevado a cabo un estudio de cohortes, basado en el registro nacional danés de pacientes, para estudiar esta relación entre la administración de fluconazol oral en embarazadas y riesgo de aborto y nacido muerto. Los resultados del estudio muestran que la administración de fluconazol oral en mujeres embarazadas, se asocia con un aumento del riesgo de aborto espontáneo estadísticamente significativo comparado con mujeres no expuestas o mujeres en tratamiento con azoles tópicos. En el caso de na-

cido muerto, aunque es un evento extraño, los resultados para altas dosis de fluconazol son clínica y estadísticamente significativos.

En base a los resultados de este estudio y de la evidencia científica disponible, la sección 4.6 de la ficha técnica (fertilidad, embarazo y lactancia) se actualizará con el siguiente texto: “Un estudio observacional ha sugerido un aumento del riesgo de aborto espontáneo en mujeres tratadas con fluconazol durante el primer trimestre”.



***“Se debe realizar cribado de VHB (HBsAg y anticuerpos anti-HBc) antes de iniciar tratamiento quimioterápico o inmunosupresor”.***

## 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.

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.

#### Resumen de la Metodología

En cada Sociedad Científica se conforma un panel de expertos, encargado de establecer las 5 recomendaciones de “no hacer” mediante el Método Delphi. Cada panel trabaja con un listado preliminar de recomendaciones de “no hacer” basadas en la evidencia científica, obtenidas de Guías de Práctica Clínica (GPC) como fuente principal. A través de una encuesta on-line, los panelistas valoran cada recomendación, con una escala del 1 (totalmente en desacuerdo) al 9 (totalmente de acuerdo). El consenso se obtiene por un procedimiento matemático de agregación de juicios individuales utilizando la mediana y el rango intercuartílico (mediana de 7 a 9: acuerdo alto; rango intercuartílico menor de 2: dispersión baja).

Se pueden consultar todas las recomendaciones en la página web: [http://www.msc.es/organizacion/sns/plan-CalidadSNS/cal\\_sscc.htm](http://www.msc.es/organizacion/sns/plan-CalidadSNS/cal_sscc.htm)

#### Sociedad Española de Medicina Interna

##### RECOMIENDA

1. No está indicado el cribado ni el tratamiento de la bacteriuria asintomática, incluyendo pacientes con sondaje vesical, salvo en el embarazo o en procedimientos quirúrgicos urológicos.
2. No usar ácido acetilsalicílico como prevención primaria en personas sin enfermedad cardiovascular.
3. No usar benzodiacepinas para el tratamiento del insomnio, la agitación o el delirio en personas de edad avanzada.
4. La determinación de los péptidos natriuréticos no está indicada para la toma de decisiones terapéuticas en la insuficiencia cardiaca crónica.
5. En la mayoría de ocasiones que se detecta una cifra de presión arterial elevada no existe indicación para iniciar tratamiento antihipertensivo de manera inmediata.

#### Asociación Española de Biopatología Médica

##### RECOMIENDA

1. No solicitar marcadores tumorales serológicos como cribado poblacional (salvo que se pertenezca a los grupos de riesgo definidos para cada tipo de tumor).
2. En pacientes diabéticos con buen control clínico y metabólico, no realizar HbA1C más de dos veces al año. Si es preciso realizar la determinación con mayor frecuencia, no hacerlo con periodicidad inferior a tres meses.
3. No realizar estudios de cribado tiroideo en pacientes ingresados. Cuando se realicen en pacientes ambulatorios, determinar sólo TSH, pudiendo ampliar el laboratorio a FT4 y otras determinaciones, en aquellos casos en que proceda.
4. No realizar reevaluación de Ac. antinucleares en tiempos inferiores a 3 meses.
5. No utilizar CK ni CK MB en el diagnóstico de IAM.

## CASOS FARMACOTERÁPICOS del Servicio de Farmacología Clínica

### *Toxicidad por efavirenz en pacientes portadores de mutaciones de CYP2B6*

#### Caso clínico:

Se trata de un paciente con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) al que se le prescribió Atripla® que contiene una mezcla de tres antirretrovirales (efavirenz, tenofovir y emtricitabina). Al año del inicio del tratamiento su estado respecto al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) era satisfactorio. Sin embargo, su pareja relató que manifestaba graves trastornos psiquiátricos, entre ellos pérdida de la memoria, agresiones verbales, alejamiento de relaciones sociales, alucinaciones, ataques de pánico, psicosis y paranoia. Tras una revisión

en la que no hallaron una explicación a sus trastornos, el paciente ingresó en una clínica psiquiátrica y le prescribieron antidepresivos. No se observó ninguna mejoría y le dieron de alta con un programa de atención psiquiátrica ambulatoria. Semanas después ingresó de urgencia por alteraciones graves con disfunciones en las pupilas, que sugerían una intoxicación. Se encontró que los niveles de efavirenz eran 40 veces más altos de los recomendados. Además, se le realizó un estudio farmacogenético que reveló que el paciente tenía inactiva la enzima CYP2B6 (homocigoto para el polimorfismo rs3745274, G516T). Le retiraron

efavirenz y en pocas semanas el paciente volvió a la normalidad. Ello indica que dicha inactivación de la enzima CYP2B6 era la responsable del desarrollo de los trastornos psiquiátricos.

Actualmente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) informa que los niveles de efavirenz pueden estar elevados en pacientes portadores de mutaciones en CYP2B6. Por tanto, en estos casos no se puede descartar un aumento del riesgo de desarrollo de reacciones adversas a consecuencia del tratamiento con efavirenz.

**Rocío Mª PRIETO PÉREZ**

#### REFERENCIAS

1. Anagnostopoulos A, Rotger M, Aouil M, et al. Efavirenz intoxication due to a new CYP2B6 constellation. *Antivir Ther.* 2013;18(5):739-43.
2. European Medicines Agency (EMA) label information for efavirenz, emtricitabine, tenofovir and CYP2B6. Available at: <https://www.pharmgkb.org/label/PA166123422>.

*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*

