

:: ÍNDICE ::

Seguridad cardiovascular de los AINE

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



EDITORIAL

- Por qué no se hacen más estudios de bioequivalencia en España?

ARTICULO

- Seguridad cardiovascular de los AINE

COMISIÓN DE INFECCIONES

- Precauciones adicionales en el Hospital Universitario de la Princesa: Informe 2015.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- Uso de procalcitonina como marcador en la antibioterapia de pacientes críticos.

ENSAYOS CLÍNICOS

- Metaanálisis sobre la seguridad y la eficacia de la digoxina.

FARMACOVIGILANCIA

- Fusafungina (Fusaloyos®): suspensión de comercialización.
- Idelalisib (▼Zydelig®): restricciones temporales de uso para prevenir infecciones graves mientras se realiza la reevaluación europea del balance beneficio-riesgo.
- Riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados para el tratamiento de la EPOC.

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Cambios en Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos para evitar errores de medicación.

CASOS FARMACOTERÁPICOS DEL SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García
Alberto Morell Baladrón
Francisco Abad Santos

SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:

Dolores Ochoa Mazarro

SERVICIO DE FARMACOLOGÍA

CLÍNICA:

JEFE DEL SERVICIO:

Antonio García García.

JEFE DE SECCIÓN

Francisco Abad Santos.

FACULTATIVO ESPECIALISTA:

Dolores Ochoa Mazarro.

INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad

Ana Ruiz Nuño

Cristóbal de los Ríos

Rafael León Martínez

Rocío Prieto Pérez

Samuel Martín Vilchez

ENSAYOS CLÍNICOS

INDEPENDIENTES

Elizabeth Barreto Quiñones

Eva Rodríguez Perera

Gina Mejía Abril

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

BECARIOS PREDOCTORALES:

Anetta Wojnicz

Carmen Belmonte Campillo

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Angela Rivas Acosta

Sarahí E. Valdez Acosta

Esperanza González Rojano

Daniel Romero Palacián

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.hup.es/ecl/far/index.html>

<http://www.ifth.es/revistas>

“¿Por qué no se hacen más estudios de bioequivalencia en España?”

En nuestro hospital se dan la mano asistencia, docencia y ciencia. La empresa científica tiene como fundamento la verdad. Y la sociedad respeta a los científicos en la creencia de que los datos que emanan de sus experimentos se han obtenido cuidadosamente, se han analizado con rigor y se han sometido a la revisión por pares para su publicación en revistas científicas. La violación de estos principios desprestigia no solo a los científicos sino también a la institución que los acoge. Ello contribuye al resquebrajamiento de los cimientos de la ciencia y al fomento de la desconfianza de la sociedad en una de las pocas profesiones cuyo objetivo primordial es la búsqueda de la verdad.

Los llamados ensayos clínicos fase I de bioequivalencia tienen por objeto investigar la similitud de ciertos parámetros farmacocinéticos de un medicamento de marca (Coropres®, pongo por caso) y otro genérico que contiene el mismo principio activo (el beta-bloqueante carvedilol) pero con distintos excipientes. Los estudios de bioequivalencia crecieron exponencialmente a partir del 2000, cuando el Ministerio de Sanidad comenzó a fomentar el uso de genéricos. El 45% de la prescripción en Alemania se hace a base de genéricos y en España, actualmente, es la mitad, y crece lentamente.

El estudio de bioequivalencia es un riguroso experimento científico. En ese rigor confían las agencias reguladoras de medicamentos al evaluar los estudios de bioequivalencia. Hace unos meses se supo que los datos cinéticos de algunos estudios de bioequivalencia realizados en la India habían sido falseados. Hace unos días conocí un nuevo caso de manipulación de datos realizada en unidades de ensayos clínicos fase I de la India. Desconozco los detalles pero, al parecer, los datos históricos de un determinado estudio de bioequivalencia (por ejemplo con ibuprofeno de un laboratorio farmacéutico A) se extrapolaban sin más y sin realizar el estudio, a otro genérico de ibuprofeno (de un laboratorio farmacéutico B).

En España presumimos de tener una buena investigación clínica. Debe ser así ya que los ensayos clínicos fases II-III encuentran fácil acomodo en hospitales españoles. Sin embargo, no es este el caso de la treintena de unidades de ensayos clínicos fase I que hay en España. Entiendo que las compañías farmacéuticas multinacionales encuentren más factible (¿y económico?) hacer sus estudios fase I en sus países de origen. Pero que las compañías españolas de genéricos vayan a la India, a Jordania, a Chequia, a Hungría o incluso a Canadá a hacer sus estudios es un fenómeno que no acabo de entender. ¿Se trata solamente de ahorrar? ¿De la rapidez en obtener el informe para lograr una rápida aprobación del nuevo genérico por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios? ¿De la lenta legislación sobre los ensayos clínicos? ¿De la lentitud de la gerencia de los hospitales para firmar el contrato? ¿Del lento trabajo de los Comités de Ética de Investigación con medicamentos, CEIm? Quizás el drenaje de los estudios de bioequivalencia desde España hacia el extranjero se deba a la combinación de todos esos interrogantes.

En la India, Jordania, Chequia, Hungría y otros países del Este de Europa han surgido nuevas unidades de ensayos clínicos fase I que compiten con las unidades españolas en el solo criterio de “yo más barato y rápido”. Creo que las empresas de genéricos españolas, y las multinacionales con interés en estos medicamentos, pueden encontrar en España una garantía de calidad que obedece a los criterios científicos que esbozaba al principio: la ciencia tiene como fundamento la verdad, el rigor y la honestidad.

Me consta que muchas de la treintena de unidades fase I españolas tiene actualmente un bajo grado de actividad. Sin embargo, no es este el caso de la Unidad de Ensayos Clínicos fase I del hospital, que creamos el doctor Fran-

cisco Abad y yo cuando en 1995, aterrizamos en La Princesa para dar vida a un nuevo Servicio, el de Farmacología Clínica. Como muestra bien vale un botón. Solo en 2015 nuestra unidad realizó una veintena de estudios de bioequivalencia, gracias al esfuerzo del equipo humano coordinado por Dolores Ochoa y Manuel Román. Hay semanas en que se desarrollan dos estudios en paralelo. Esta tendencia ha ido en aumento durante los últimos años, lo que choca con el descenso paulatino del número de estudios de bioequivalencia que se hacen en otras unidades fase I españolas.

¿Que dónde está el secreto? Solo en el exquisito rigor en la aplicación

de los principios del método científico. A ello habría que añadir otros aspectos secundarios pero de interés para las empresas promotoras, como el cumplimiento de los plazos, la rápida evaluación del protocolo por el CEIm y la AEMPS, la rápida firma de los contratos y los equilibrados presupuestos. Pero hay otro factor no desdeñable, la cercanía de nuestros farmacólogos clínicos a los promotores, que les asesoran en los temas de diseño del estudio, informe final o consultas con la AEMPS.

Conozco dos unidades fase I que disponen de 60-80 camas y laboratorios de analítica con infraestructura HLPC y espectrometría de masas excepcio-

nales; una se encuentra en Canadá y la otra en los EEUU. Obviamente, es difícil competir con unidades así. Por eso, tendríamos que acabar con la atomización de las unidades fase I en España, que suelen contar solo con 6-12 camas y no disponen de laboratorio de analítica. Por ello, estamos creando un consorcio entre varias unidades y algún laboratorio de analítica. Este proyecto podría contribuir a aumentar la eficacia y la competitividad para si quiera mitigar la caída del número de estudios de bioequivalencia que se hacen en España.

Antonio G. GARCÍA
Co-Director.

ARTÍCULO

Seguridad cardiovascular de los AINE

Beatriz GRANERO

Estudiante de 6º de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son analgésicos comúnmente usados en todo el mundo. En 2013 se expidieron más de 100 millones de recetas para AINE en los Estados Unidos, y muchos se venden sin receta.

Los AINE ejercen su efecto mediante la inhibición no selectiva de las isoenzimas COX-1 y COX-2. La COX-1 es producida constantemente en los tejidos, mientras que la COX-2 es inducida principalmente durante la inflamación. Los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) fueron desarrollados para reducir las úlceras y el sangrado gastrointestinal relacionado con la inhibición de COX-1. Los inhibidores de la COX-2 tienen una eficacia analgésica y antiinflamatoria similar a la de los inhibidores no selectivos.

Aunque la aspirina ha demostrado ser beneficiosa para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares, la seguridad cardiovascular de otros AINE es una preocupación, y es el centro de la presente revisión.

Riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2

A principios de los años 2000 se observaron efectos secundarios cardio-

vasculares de inhibidores de la COX-2, principalmente con rofecoxib y valdecoxib. En un metaanálisis de 138 ensayos clínicos aleatorizados, los inhibidores de la COX-2 se asociaron con un incremento significativo de riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) (RR, 1,86; IC 95%, 1,33-2,59; $p=0,0003$) y eventos cardiovasculares (RR, 1,42; IC 95%, 1,13-1,78; $p=0,003$) en comparación con placebo.

En septiembre de 2004, el fabricante retiró voluntariamente el rofecoxib del mercado. A finales de 2004, la estadounidense Food and Drug Administration (FDA) emitió una alerta de seguridad para valdecoxib, declarando que está contraindicado en pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario. Al mismo tiempo, la FDA también anunció una advertencia de salud pública en relación con el uso de inhibidores de la COX-2, aconsejando a los médicos sopesar el balance riesgo-beneficio del uso de valdecoxib y celecoxib. En esta declaración se consideró que los pacientes para los que es apropiada la terapia con inhibidores de la COX-2 son pacientes con alto riesgo de sangrado gastrointestinal, intolerantes a AINE no selectivos o que no tuvieron buenos resultados con AINE.

Estudios en animales sugieren que los efectos cardiovasculares observados con inhibidores de la COX-2 son debidos al aumento de la trombosis endotelial (como resultado de la reducción de la síntesis de prostaciclina), a la retención de agua y sodio, y a la pérdida de efectos protectores de la COX-2 en el IAM, resultando en un mayor tamaño de infarto y un adelgazamiento de la pared ventricular izquierda en la zona afectada.

Riesgo cardiovascular de los AINE no selectivos

Las preocupaciones sobre los efectos secundarios de los inhibidores de la COX-2 han conducido a un incremento en el uso de AINE no selectivos durante los últimos años. Algunos ejemplos de esto son el ibuprofeno y el naproxeno.

Los metaanálisis iniciales de estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados consideraron el naproxeno y el ibuprofeno como posibles "agentes protectores". Numerosos estudios han demostrado un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares con diclofenaco, pero hay hallazgos variables para naproxeno e ibuprofeno. Posteriormente, datos acumulados

vincularon el naproxeno y el ibuprofeno con un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares. En un metaanálisis en red, el ibuprofeno se asoció con el mayor riesgo de ictus entre los diferentes tipos de AINE estudiados.

El ensayo clínico Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention (ADAPT) fue un ensayo clínico aleatorizado diseñado para evaluar el efecto del naproxeno versus celecoxib versus placebo en función cognitiva en ancianos. Se terminó prematuramente después de que el ensayo clínico de Prevención del Adenoma con Celecoxib informara de un incremento del riesgo cardiovascular con celecoxib. Así, ADAPT no mostró un aumento del riesgo cardiovascular con celecoxib, pero fue posible evidenciar un peligro con naproxeno en comparación con placebo. En 2007, una declaración de la American Heart Association sobre los AINE señaló las limitaciones del estudio ADAPT y sugirió que el naproxeno se mantuviera como la opción preferida.

En una revisión sistemática de metaanálisis llevada a cabo sobre este tema, el Safety of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Project encontró sólo siete estudios de AINE tradicionales y concluyó que hay importantes lagunas de conocimiento en relación con su seguridad cardiovascular. En un metaanálisis más extenso de Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration, los autores concluyeron que el riesgo cardiovascular con altas dosis de diclofenaco, y posiblemente con ibuprofeno, fue similar al de los coxib, mientras que altas dosis de naproxeno se asociaron con menos riesgo cardiovascular que otros AINE.

AINE en pacientes con enfermedad arterial coronaria

El uso tanto de COX-2 selectivos como de AINE no selectivos en el periodo post-IAM se ha relacionado con incremento de la mortalidad. Gislason y colaboradores analizaron más de 58.000 pacientes con IAM del Registro Nacional Danés de Pacientes, de los cuales más de 20.000 habían recibido al menos una prescripción de AINE. Demostraron un cociente de riesgo (HR) de mortalidad de 2,8 para cualquier uso del rofecoxib (IC 95%, 2,41-3,25), de 2,57 para celecoxib (IC 95%, 2,15-3,08), de 1,5 para ibuprofeno (IC 95%, 1,36-1,67), de 2,4 para diclofenaco (IC 95%, 2,09-2,80) y de 1,29 para otros AINE (IC 95%, 1,16-1,43). Un estudio del Reino Unido halló que los pacientes que habían tomado

ibuprofeno junto con aspirina 30 días después de su hospitalización por enfermedad cardiovascular tuvieron mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (HR, 1.93; IC 95%, 1.30-2.87; $p = 0.0011$) y de mortalidad cardiovascular (HR, 1.73; IC 95%, 1.05-2.84; $p = 0.0305$) que aquellos que sólo tomaron aspirina.

Otro análisis danés utilizando el Registro Nacional de Pacientes mostró que incluso e un periodo de tratamiento corto (7-14 días) con AINE se asoció con un incremento del riesgo de muerte o de IAM recurrente en pacientes con IAM previo. Estos agentes puede que interfieran con la aspirina, debilitando así el efecto protector de ésta en pacientes post-IAM.

Hay menos datos respecto al uso de AINE en pacientes con enfermedad coronaria estable. En un análisis post hoc de International Verapamil Trandolapril Study (INVEST) se vio que los pacientes con hipertensión con enfermedad coronaria que reconocían tomar AINE de manera crónica se asociaban con un incremento del riesgo de mortalidad por todas las causas, de IAM no mortal y del ictus no mortal (HR, 1.47; IC 95%, 1.19-1.82; $p = 0.0003$).

AINE y riesgo de ictus

La evidencia de una relación entre AINE e ictus no es clara. En el metaanálisis en red citado anteriormente, 26 de los 31 estudios recogieron información sobre ictus, de los cuales se registraron sólo 337 eventos. El ibuprofeno y el diclofenaco se asociaron con el mayor riesgo de ictus.

Otro análisis de cuatro estudios de cohortes y dos estudios de casos-controles anidados analizaron específicamente el riesgo de ictus, mostrando que rofecoxib (RR, 1.64; IC 95%, 1.15-2.33) y diclofenaco (RR, 1.27; IC 95%, 1.08-1.48) se asociaban con aumento del riesgo de ictus isquémico; los datos fueron inadecuados para estimar el riesgo para otros AINE de manera individual.

AINE en mujeres

El riesgo de eventos cardiovasculares con AINE en mujeres fue evaluado en un estudio de Women's Health Initiative. El uso habitual de AINE se asoció con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares (HR, 1.10; IC 95%, 1.06-1.15; $p < 0.001$). El celecoxib se asoció con un incremento moderado del riesgo cardiovascular (HR, 1.13; IC 95%, 1.01-1.27; $p = 0.031$). Entre los usuarios de aspirina, el uso concomi-

tante de inhibidores de la COX-2 no se asoció a incremento del riesgo de eventos cardiovasculares.

Los autores no identificaron incremento del riesgo con ibuprofeno (HR, 1.00; IC 95%, 0.93-1.07; $p = 0.996$), pero sí demostraron un aumento del riesgo con naproxeno (HR, 1.22; IC 95% 1.12-1.34; $p < 0.001$). Esta asociación perjudicial permanece entre los usuarios simultáneos de aspirina.

¿Hay un AINE no selectivo preferido?

En la actualidad, los datos son insuficientes para recomendar un AINE no selectivo en particular como agente protector. El ibuprofeno ha sido relacionado con un aumento relativo del riesgo de ictus, aunque algunos estudios que no mostraron asociación con efectos adversos cardiovasculares. El naproxeno se considera a veces como el agente más seguro; sin embargo, un estudio observacional en mujeres y un ensayo clínico aleatorizado de poca potencia en ancianos advirtieron sobre el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares con este agente.

Muchos investigadores esperaban que el ensayo clínico Standard Care versus celecoxib Outcome (SCOT) en pacientes con artritis y sin enfermedad cardiovascular conocida pudiera responder el interrogante acerca de la seguridad de los AINE en esta población. Sin embargo, el ensayo fue terminado prematuramente debido a la pérdida de apoyo del patrocinador a causa de una probable futilidad. A una media de 3,2 años de seguimiento, el riesgo de hospitalización por IAM no mortal, ictus no mortal y muerte cardiovascular fue no inferior con celecoxib en comparación con AINE no selectivos. Dado el bajo ratio de eventos cardiovasculares, los investigadores concluyeron que los AINE no selectivos más antiguos resultaron ser aceptablemente seguros en esta población. La finalización temprana, el diseño abierto y la población de bajo riesgo de este estudio dejaron dudas de la validez externa de los resultados.

Desde 2005, todos los AINE disponibles contienen una advertencia de seguridad de que pueden aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares graves, IAM e ictus que pueden ser mortales. Este riesgo puede incrementarse con la duración del uso.

Conclusión

En pacientes con historia reciente o antigua de IAM, los datos muestran

un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares tanto con inhibidores de la COX-2 como con AINE no selectivos. El uso de estos medicamentos está contraindicado en pacientes con IAM reciente. En pacientes con cardiopatía isquémica estable hay que tener especial cuidado con estos fármacos.

En el ensayo clínico en curso PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated

Safety Versus Ibuprofen Or Naproxen), el primer estudio con pacientes de alto riesgo cardiovascular pero sin síndrome coronario agudo que están recibiendo tratamiento a largo plazo con inhibidores selectivos de la COX-2 o con AINE tradicionales (ibuprofeno o naproxeno), proporcionará más información en el futuro.

Mientras tanto, prevalece la recomendación de la FDA de dar la mínima

dosis y durante el menor tiempo posible. Para pacientes con IAM reciente, enfermedad coronaria o factores de riesgo cardiovascular, la American College of Cardiology/American Heart Association recomienda un abordaje escalonado como se resume en la figura 1, reservando los inhibidores de la COX-2 como última línea de tratamiento en dolor intolerable.

Paracetamol, aspirina, tramadol, analgésicos opiáceos (corto plazo)
AINE no selectivos (ej. naproxeno)
AINE con cierta selectividad COX-2
AINE selectivos COX-2

Figura 1: Abordaje escalonado del manejo del dolor en pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo cardiovascular. En pacientes con bajo riesgo de eventos trombóticos se debe utilizar la menor dosis posible. La aspirina (81 mg) se debe utilizar en todos los pacientes, y hay que añadir un inhibidor de la bomba de protones si están tomando AINE. Es preciso monitorizar la hipertensión, el edema, el empeoramiento de la función renal y el sangrado gastrointestinal; si ocurrieran, se debe reducir la dosis o interrumpir el medicamento. Adaptado de Antman E, et al. *Circulation*. 2007;115: 1634-42.

Nota: Este trabajo es una traducción adaptada de Islam Y. Elgendy, Anthony A. Bavry. Cardiovascular Safety of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Medscape*. Jan 19, 2016

COMISIÓN DE INFECCIONES

Precauciones adicionales en el Hospital Universitario de la Princesa: informe 2015

Helena SANDOVAL INSAUSTI y Angels FIGUEROLA TEJERINA

Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario La Princesa

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

En la actualidad el mayor porcentaje de aislamientos hospitalarios se debe a infecciones y/o colonizaciones por microorganismos multirresistentes. Las bacterias multirresistentes son aquellas resistentes a dos o más grupos de antimicrobianos de los que se usan habitualmente en su tratamiento.

Estas infecciones suponen un verdadero problema de salud pública debido a que:

- Se asocian a un incremento de la mortalidad, no porque se trate de patógenos más virulentos sino por las limitadas alternativas terapéuticas.
- Se asocian a un mayor coste sanitario, derivado de una mayor estancia

hospitalaria y un mayor consumo de recursos.

- La multirresistencia conlleva una sobreutilización de antimicrobianos de amplio espectro, con el consiguiente riesgo de aparición de nuevas resistencias.
- Y son causa de alarma profesional y social, en particular ante la ocurrencia de brotes epidémicos.

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.

les, cuyos objetivos son:

Objetivo general

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

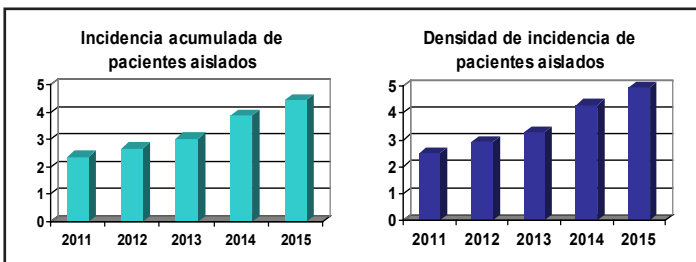
Objetivos específicos

- 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 2015, globales y por microorganismos, de nuestro sistema de vigilancia de aislamientos hospitalarios, así como su comparación con los tres años previos.

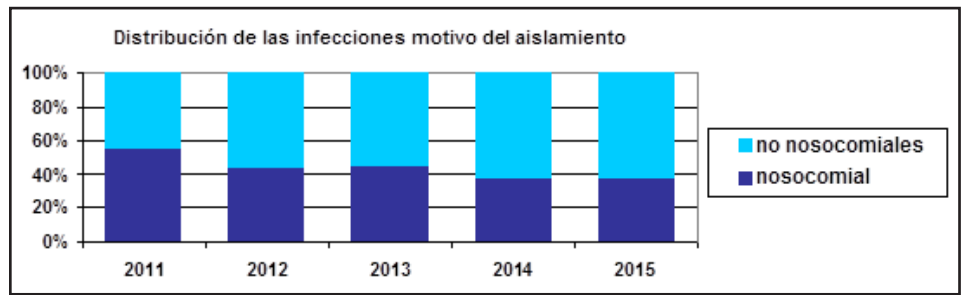
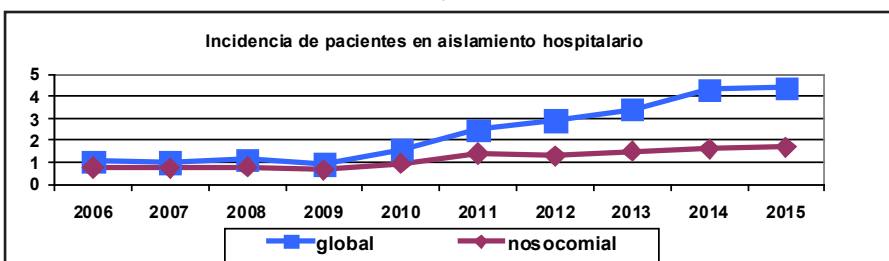
Incidencia de casos

Durante el año 2015 el Servicio de Medicina Preventiva realizó 667 aislamientos hospitalarios. La incidencia



acumulada ha sido de 4,4% y la densidad de incidencia de 5‰ pacientes-día de estancia.

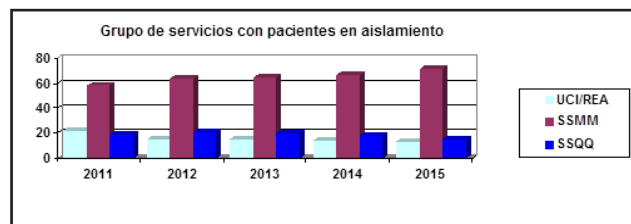
La tendencia ascendente que se observa ha resultado ser estadísticamente significativa ($p < 0,05$), es decir que en los últimos 5 años han aumentado los pacientes ingresados que han requerido aislamiento hospitalario.



En 2015, el 38,2% de las infecciones que motivaron el aislamiento fueron de origen nosocomial. Este porcentaje ha disminuido significativamente entre los años 2011-2014, ($p < 0,05$), permaneciendo constante entre los años 2014-2015.

Características de los casos

La edad media de los pacientes que precisaron precauciones adicionales en 2015 fue de 72,7 años (DE 18,8) con una mediana de 78 años. El 52,8% fueron varones. El 0,7% se encontraban en coma, el 23,4% estaban



diagnosticados de insuficiencia renal, el 29,2% de neoplasia, el 16,5% de EPOC y el 27,1% de diabetes.

El 12,7% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 17,1% de cirugía previa.

En el momento del aislamiento, el 71,5% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 15,2% en servicios quirúrgicos y el 13,3% en UCI/REA.

Los servicios con mayor carga de aislamientos en 2015 han sido: Medicina Interna (26,8%) y

Neumología (9,7%), seguido de Cuidados Intensivos (8,1%) y Hematología (6,7%).

Características de los aislamientos

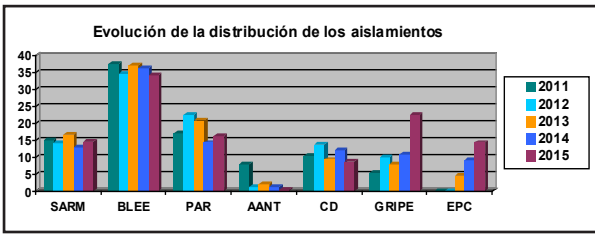
En 2015, el 75,7% de los aislamientos fueron de contacto, 0,6% aéreos por Mycobacterium tuberculosis, 0,3% aislamientos de gotitas por meningitis meningocócica, el 23,2% aislamiento de gotitas y contacto por Gripe. En el 16,2% de los pacientes aislados (108) se identificó más de un microorganismo susceptible de precauciones adicionales.

Los patógenos más frecuentemente implicados fueron las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) con 181 casos (27,1%), seguidas de Pseudomonas aeruginosa multirresistente (PAR) con 68 casos (10,2%), Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) con 88 casos (13,2%), Gripe con 151 casos (22,6%), Clostridium difficile (CD) con 59 casos (8,8%), Enterobacterias con carbapenemasas (EPC) con 96 casos (14,4%) y Acinetobacter baumannii (AANT) con 4 casos (0,6%).



En el siguiente gráfico se presenta la evolución en la distribución de los patógenos que más frecuentemente han sido causa de aislamiento de 2011 a 2015.

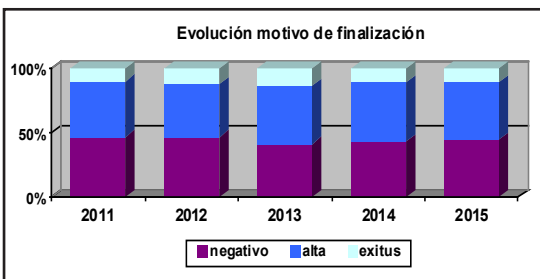
Cabe señalar que el gráfico se ha construido con el primer microorganismo detectado que ha motivado el aislamiento y que, en el caso de las enterobacterias portadoras de beta-



lactamasas y carbapenemasa simultáneamente, se ha representado sólo en la barra de las carbapenemasas. Los porcentajes se han calculado sobre el total de pacientes aislados cada uno de los años.

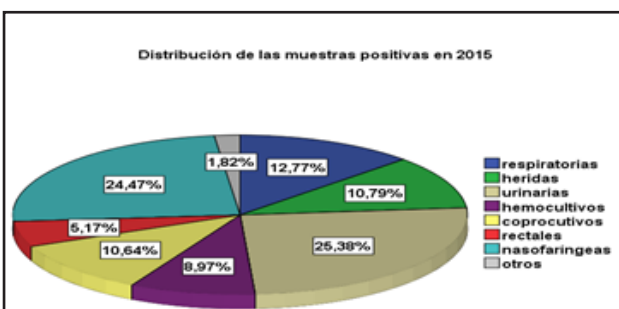
La duración media de las precauciones adicionales ha sido de 11,7 días (DE 13) con una mediana de 7 días. Aunque la duración media se ha incrementado ligeramente en los últimos años, al analizar la mediana no observamos diferencias estadísticamente significativas (9 días en 2011, 7 días en 2012, 8 días en 2013 y 10 días en 2014).

El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue la negativización de los cultivos en el 43,9% de los casos, por alta hospitalaria en el 44,2% y por exitus en el 10,9%. No se han observado diferencia en estos porcentajes a lo largo de los años de estudio.



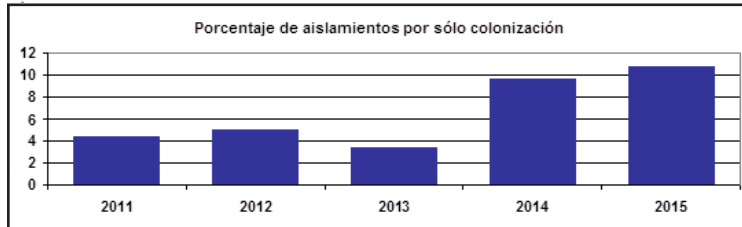
En 2015, las muestras donde se detectaron con mayor frecuencia estos microorganismos han sido las urinarias (25%) seguidas de las nasofaríngeas (24,1%). En la siguiente gráfica se presenta la distribución del primer cultivo motivo del aislamiento.

Debido a la puesta en marcha del proyecto Resistencia Zero (RZ), en



junio de 2014, se ha producido un importante incremento de los aislamientos por sólo colonización.

El proyecto consiste en realizar un muestreo de todos los pacientes que ingresan en la UCI con alto riesgo

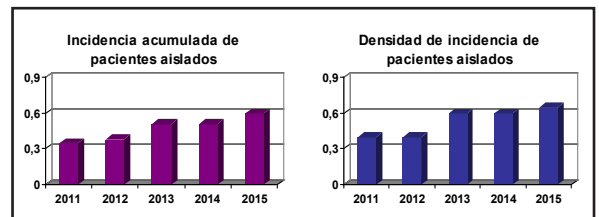


de desarrollar infecciones por microorganismos multirresistentes. En todos aquellos pacientes colonizados por este tipo de microorganismos se indican precauciones de contacto hasta su negativización.

En marzo de 2011 finalizó la implementación de las alertas microbiológicas para los microorganismos multirresistentes y/o epidemiológicamente relevantes en Nostradamus.

Aislamientos por Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM)

En 2015 identificamos y aislamos a 88 pacientes ingresados con cultivos positivos a SARM, lo que supone una incidencia de 0,6% y una densidad de incidencia de 0,65%.

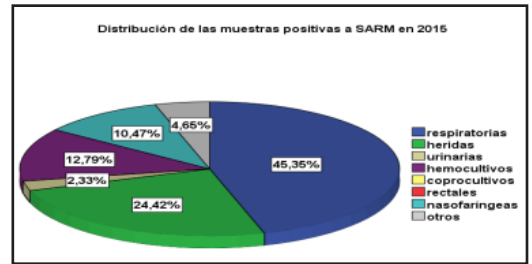


La edad media de los pacientes fue de 70,8 años (DE 20) con una mediana de 77,5 años. El 68,2% fueron varones. El 23,9% estaban diagnosticados de insuficiencia renal, el 17% de neoplasia, el 22,7% de EPOC y el 35,2% de diabetes.

El 17% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 26,1% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 65,5% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 20,7% en servicios quirúrgicos y el 13,8% en UCI/REA.

El 40,9% de las infecciones por SARM en 2015 han sido noso-

comiales, porcentaje mayor que en los dos años precedentes: 37% en 2013 y



29% en 2014.

Las infecciones más frecuentes por SARM en 2015 han sido las respiratorias

(44,3%), seguidas de las infecciones de piel y partes blandas (23,9%). En la siguiente gráfica se presenta la distribución de la totalidad de los aislamientos por SARM.

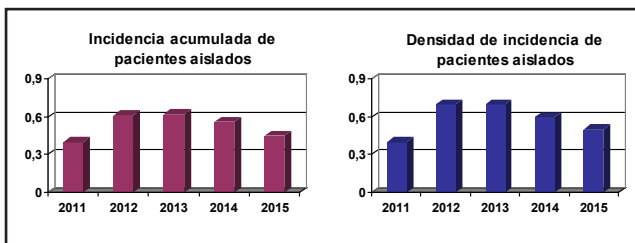
Se han identificado 13 pacientes sólo colonizados por SARM en nasofaringe sin infección clínica, porcentaje superior al de años previos, seguramente inducido por el proyecto Resistencia Zero.

El porcentaje de reaislamientos por SARM ha alcanzado un 12,5% frente al 87,5% de casos nuevos (6% en 2011, 5% en 2012 y 13% en 2013).

La duración media del aislamiento fue de 9,9 días (DE 41) con una mediana de 9 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido el alta hospitalaria en el 52,3% de los casos, la negativización de los cultivos en el 39,8% de los casos y por exitus en el 6,8%.

Aislamientos por Pseudomonas aeruginosa resistente a imipenem (PAR)

En 2015 identificamos y aislamos a 68 pacientes ingresados con cultivos positivos a PAR, lo que supone una incidencia de 0,45% y una densidad de incidencia de 0,5% pacientes-día de estancia, cifras muy similares a los últimos dos años.

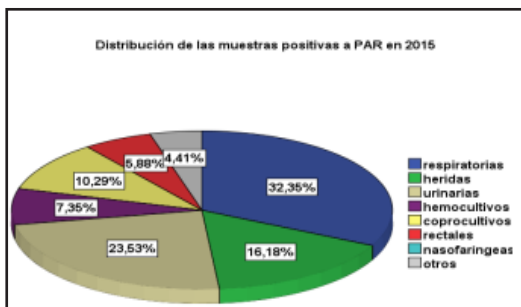


La edad media de los pacientes fue de 68,9 años (DE 18,8) con una mediana de 71 años. El 57,4% fueron varones. El 2,9% se encontraba en coma, el 23,5% estaban diagnosticados de insuficiencia renal, el 38,2% de neoplasia, el 20,6% de EPOC y el 17,6% de diabetes.

El 19,1% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 20,6% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 73,1% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 13,4% en servicios quirúrgicos y el 13,4% en UCI/REA.

El 39,7% de las infecciones por PAR en 2015 han sido nosocomiales, porcentaje inferior al de 2014 (55%), 2013 (55%) y 2012 (52%),

Las infecciones más frecuentes por PAR en 2015 han sido las respiratorias (32,4%), seguidas de las urinarias (23,5%). En la siguiente gráfica se presenta la distribución de la totalidad de los aislamientos por PAR. Se han aislado

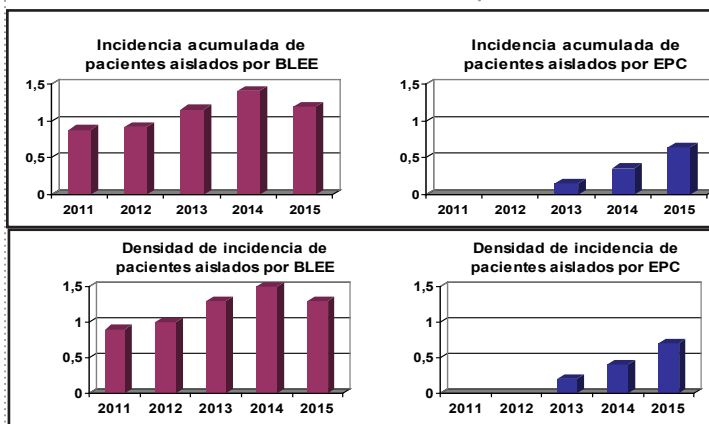


do 16 pacientes colonizados por PAR en tracto gastrointestinal sin infección clínica, identificados mediante coprocultivo y/o exudado rectal, lo que supone el 23,5% del total de aislamientos por PAR en 2015 (6% en 2015, 5% en 2011, 18% en 2012, 11% en 2013 y 6% en 2014) siendo los valores más altos alcanzados en los últimos años.

La duración media del aislamiento fue de 22,15 días (DE 31,8) con una mediana de 13 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la negativización de los cultivos en el 36,8% de los casos, el alta hospitalaria en el 48,5% de los casos y por exitus en el 13,2%.

Aislamientos por Enterobacterias multirresistentes

Las betalactamasas son enzimas con la capacidad de hidrolizar la mayoría de penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos, por lo que



dificultan el tratamiento de las infecciones relacionadas con las bacterias productoras de las mismas.

Aunque los carbapenémicos se han considerado los antibióticos de elección para este tipo de infecciones, en la actualidad existe un incremento importante de cepas resistentes a este grupo de antibióticos, por ser portadoras de carbapenemasas.

Las carbapenemasas son enzimas capaces de hidrolizar los carbapenémicos y, con frecuencia, presentan mecanismos de resistencia que afectan a aminoglucósidos, fluoroquinolonas, cotrimoxazol e incluso a colistina, adquiriendo un perfil de multirresistencia que dificulta enormemente su tratamiento antimicrobiano.

El principal reservorio de las enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEE) y/o carbapenemasas (EPC) es el paciente infectado y/o colonizado. Estas enterobacterias colonizan el tracto gastrointestinal, especialmente el recto.

En 2015, identificamos y aislamos a un total de 277 pacientes ingresados con cultivos positivos a Enterobacterias productoras de BLEE y/o EPC, lo que supone una incidencia de 1,84% y una densidad de incidencia de 2‰ pacientes-día de estancia, cifras superiores a años anteriores.

Aislamientos por Enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEE)

En 2015 identificamos y aislamos a 181 pacientes ingresados con cultivos positivos a BLEE, lo que supone una incidencia de 1,2% y una densidad de incidencia de 1,3‰ pacientes-día de estancia, como podemos observar en los gráficos anteriores.

El 52,5% de Enterobacterias portadoras de BLEE fueron Escherichia coli, el 43,1% Klebsiella pneumoniae y el 1,1% Enterobacter sp.

La edad media de los pacientes fue de 73,6 años (DE 16,8) con una mediana

de 78 años. El 47% fueron varones. El 1,1% se encontraban en coma, el 28,2% estaban diagnosticados de insuficiencia renal, el 32,6% de neoplasia, el 14,9% de EPOC y el 29,8% de diabetes.

El 14,9% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 12,7% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 67,4% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 11,8% en servicios quirúrgicos y el 20,8% en UCI/REA.

El 27,6% de las infecciones por BLEE en 2015 han sido nosocomiales, porcentajes algo inferior que en años anteriores (46% en 2011, 35% en 2012, 41% en 2013 y 32% en 2014).

Las infecciones más frecuentes por BLEE en 2015 han sido las urinarias (60,8%), seguidas de bacteriemias y/o catéter (12,7%). Cabe destacar que el



14,4% de los aislamientos correspondieron a sólo colonizaciones. En la siguiente gráfica se presenta la distribución de la totalidad de los aislamientos por BLEE.

La duración media del aislamiento fue de 11,2 días (DE 10,1) con una mediana de 9 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la negativización de los cultivos en el 37% de los casos, el alta hospitalaria en el 50,3% de los casos y por exitus en el 12,7%.

Aislamientos por Enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC)

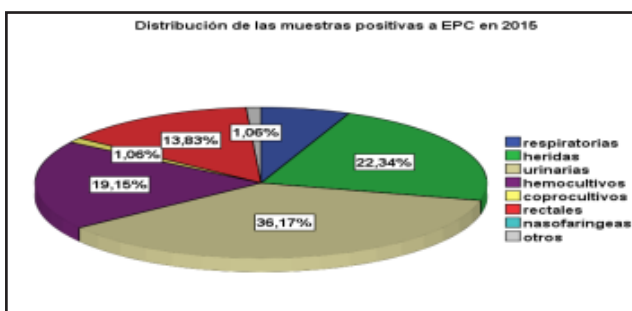
En 2015 identificamos y aislamos a 96 pacientes ingresados con cultivos positivos a EPC, lo que supone una incidencia de 0,64% y una densidad de incidencia de 0,7% pacientes-día de estancia.

Solo podemos comparar con 2014 porque en junio de 2013 se aisló por primera vez una Enterobacteria portadora de carbapenemasa en nuestro hospital.

El 88,9% de Enterobacterias portadoras de carbapenemasas fueron Klebsiella pneumoniae, el 4,8% Escherichia coli y el 3,2% Enterobacter sp.

La edad media de los pacientes fue de 72 años (DE 18,9) con una mediana de 77,5 años. El 58,3% fueron varones. El 1% se encontraban en coma, el 30,2% estaban diagnosticados de insuficiencia renal, el 39,6% de neoplasia, el 8,3% de EPOC y el 25% de diabetes.

El 22,9% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 31,3% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 53,7% en servicios médicos, el 28,4% en servicios quirúrgicos y el 17,9% en la REA o en la UCI.



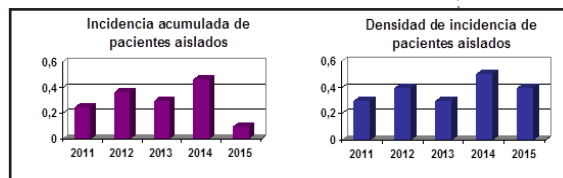
Las infecciones más frecuentes por EPC han sido las urinarias (35,4%), seguidas de infecciones de piel y partes blandas (21,9 %). En la siguiente gráfica se presenta la distribución de la totalidad de los aislamientos por EPC.

El 54,2% de las infecciones y/o colonizaciones por EPC han sido nosocomiales y en el 16,7% de los casos sólo se detectó colonización (en exudado rectal o coprocultivo).

La duración media del aislamiento fue de 18,8 días (DE 24,8) con una mediana de 12 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la negativización de los cultivos en el 28,1% de los casos, el alta hospitalaria en el 47,9% de los casos y por exitus en el 24%.

Aislamientos por Clostridium difficile (CD)

En 2015 identificamos y aislamos a 59 pacientes ingresados con cultivos positivos a CD, lo que supone una incidencia de 0,1% y una densidad de incidencia de 0,4%, cifras algo superiores a años anteriores.



La edad media de los pacientes fue de 73,2 años (DE 20,3) con una mediana de 78 años. El 50,8% fueron mujeres. El 27,1% estaban diagnosticados de insuficiencia renal, el 27,1% de neoplasia, el 20,3% de EPOC y el 23,7% de diabetes.

El 11,9% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 23,7% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 69% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 24,1% en servicios quirúrgicos y el 6,9% en UCI/REA.

La duración media del aislamiento fue de 8,8 días (DE 9) con una mediana de 9 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la negativización de los cultivos en el 33,9% de los casos, el alta hospitalaria en el 57,6% de los casos y por exitus en el 8,5%.

CONCLUSIONES

1. Hay una tendencia ascendente en el número de aislamientos hospitalarios en los últimos años. Este aumento de la incidencia se está produciendo de modo significativo. 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 2015 en valores similares al 2014, 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 multiresistentes siendo lo más frecuentes: las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, seguidas de Pseudomonas aeruginosa resistentes a carbapenémicos que han experimentado un aumento en los últimos años, desplazando a Staphylococcus aureus resistente a metilicina al tercer lugar en frecuencia. Los servicios donde se observa una mayor carga de aislamiento son Medicina Interna y Neumología.

4. Durante el año 2015 no se ha detectado ningún brote epidémico en el hospital, por lo que el sistema de vigilancia de los aislamientos hospitalarios ha mostrado ser una herramienta efectiva en el control de la transmisión de las infecciones y de la aparición de brotes nosocomiales.

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.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Uso de procalcitonina como marcador en la antibioterapia de pacientes críticos

Miriam SAIZ RODRÍGUEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

La aparición de bacterias multirresistentes supone un grave problema de Salud Pública. En este sentido, el uso excesivo de antibióticos, tanto por su administración inadecuada como por la larga duración de la antibioterapia, favorece la selección de aquellas bacterias resistentes y la transmisión de los mecanismos que les confieren resistencia. Se hace necesario un diagnóstico preciso para administrar antibióticos sólo cuando estos sean necesarios, además de acortar al mínimo posible el tiempo de administración.

Además de los parámetros clínicos, el uso del biomarcador procalcitonina para monitorizar la presencia, persistencia o resolución de una infección bacteriana sirve como instrumento para discriminar cuando un proceso inflamatorio se debe a una sepsis bacteriana (1-2).

La procalcitonina tiene una vida media en plasma de 25-30 horas y puede ser medida tanto en suero como en plasma (3). Su producción se ve acrecentada ante la presencia de toxinas microbianas y mediadores pro-inflamatorios (1). De esta manera, la adecuada respuesta al tratamiento con antibióticos tendrá como resultado un descenso en la concentración de este biomarcador, muy útil para la monitorización de enfermos críticos (3-4), que presentan una mayor estancia hospitalaria así como tratamientos más largos, favoreciendo el desarrollo de resistencias a antimicrobianos (5).

Un estudio llevado a cabo por el grupo de investigación liderado por la Dra. Evelien de Jong, de la VU University Medical Center de Amsterdam, ha demostrado la eficacia y seguridad del uso

de la procalcitonina como biomarcador a la hora de reducir la duración del tratamiento antibiótico en pacientes de UCI, ayudando así a los clínicos a suspender el tratamiento en un tiempo más reducido que usando biomarcadores como la proteína C reactiva (5). De esta manera, se contribuye a individualizar las necesidades antibióticas del paciente y por tanto a reducir el uso global de los antibióticos (6).

Realizaron un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto en 15 hospitales holandeses. Se incluyeron aquellos pacientes mayores de edad ingresados en la UCI que hubieran recibido su primera dosis antibiótica no más tarde de 24 horas antes de la inclusión en el estudio (5).

Se incluyeron 1575 pacientes, siendo distribuidos aleatoriamente en dos grupos: discontinuación antibiótica guiada por procalcitonina y cuidado estandarizado. De ellos, quince participantes fueron excluidos del grupo de procalcitonina y catorce del grupo de cuidado estandarizado (5). Finalmente, 538 de los 761 pacientes del grupo de procalcitonina (71%) y 457 de los 785 del grupo de cuidado estandarizado (58%) completaron el estudio. Las principales variables que se tuvieron en cuenta fueron la dosis diaria definida de antibióticos y la duración del tratamiento antibiótico (5).

El consumo medio de antibióticos fue de 7,5 dosis diarias definidas en el grupo de procalcitonina, en comparación con 9,3 dosis diarias definidas del grupo de cuidado estandarizado ($p < 0.0001$), lo que supone una reducción del 19% en el consumo antibiótico. Al mismo

tiempo, se acortó significativamente la media de duración del tratamiento, siendo esta de 5 días para el grupo de procalcitonina en contraposición con los 7 días del grupo de cuidado estandarizado ($p < 0.0001$). Además, la mortalidad valorada a los 28 días fue más baja en el caso del grupo procalcitonina (20%) que en el grupo de cuidados estandarizados (25%) ($p = 0.0122$). Transcurrido un año, las proporciones de mortalidad fueron de 36% y 43%, respectivamente ($p = 0.0188$) (5).

A la luz de estos datos, los autores concluyeron que el uso de procalcitonina como biomarcador favorece la reducción en la duración del tratamiento con antibióticos así como en la dosis diaria administrada a pacientes críticos con una presumible infección bacteriana. A su vez, esta reducción se asocia significativamente a un descenso de los índices de mortalidad (5).

De esta manera, el cálculo de la concentración de procalcitonina refuerza la decisión de los clínicos a la hora de saber si una infección es verdaderamente bacteriana, llevando así a una mejor adecuación del tratamiento y una mejora en el cuidado ante una sepsis bacteriana. A su vez, se reduce el uso innecesario de antibiótico en los pacientes críticos, que puede llevar a efectos adversos como la resistencia antibiótica, la selección de patógenos latentes o reacciones adversas al fármaco (5).

Previsiblemente, sería conveniente la implementación del uso de procalcitonina como biomarcador en la práctica clínica para ralentizar en la medida de lo posible la emergencia de resistencias bacterianas.

REFERENCIAS

- Schuetz P, Müller B. Procalcitonin in critically ill patients: time to change guidelines and antibiotic use in practice. *Lancet Infect Dis.* 2016 Feb 29. pii: S1473-3099(16)00064-5.
- Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systematic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36: 941-52.
- Prat C, Domínguez J. Procalcitonina y marcadores de infección. *Ed Cont Lab Clín* 2004; 7: 38-43.
- Lipińska-Gediga M, Mierzchala-Pasierb M, Durek G. Procalcitonin kinetics - prognostic and diagnostic significance in septic patients. *Arch Med Sci.* 2016 Feb 1;12(1):112-9.
- De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016 Feb 29. pii: S1473-3099(16)00053-0.
- Procalcitonin guidance curbs antibiotic use in critically ill. *Medscape.* Mar 15, 2016. <http://www.medscape.com/viewarticle/860394>

ENSAYOS CLÍNICOS

Metaanálisis sobre la seguridad y la eficacia de la digoxina

Carolina SUAREZ CABREDO

Estudiante 5º Curso de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

La digoxina es un fármaco inotrópico positivo, indicado en insuficiencia cardíaca y en fibrilación auricular, aunque existe controversia sobre su uso dada su potencial toxicidad. Por tanto, el objetivo de este metaanálisis (1) es definir claramente el impacto de la digoxina en la mortalidad y número de ingresos hospitalarios, partiendo de la hipótesis de que el diseño del estudio puede afectar a los resultados. Para realizarlo, se han incluido todos los estudios desde 1960 que comparaban el uso de digoxina frente a un grupo control (con placebo o sin tratamiento), utilizando como comparador el riesgo relativo si era posible o el hazard ratio cuando no lo era. Los resultados se estratificaron según el tipo de análisis empleado (sin ajustar, ajustado, estudios pareados o ensayos aleatorizados) y el tipo de población (con insuficiencia cardíaca y/o fibrilación auricular y otras poblaciones).

En la introducción del estudio se explica que actualmente se está produciendo un declive en el uso de la digoxina, en parte favorecido por estudios observacionales que muestran que puede aumentar la mortalidad. En el caso de la insuficiencia cardíaca, el ensayo aleatorizado más grande que se ha realizado (DIG trial) (2) muestra que la digoxina no tiene efecto en la mortalidad, pero que reduce el número de ingresos hospitalarios, datos que han sido corroborados

por estudios sucesivos. En cuanto a la fibrilación auricular, sólo se dispone de estudios observacionales, por lo que la interpretación de los resultados debe ser cauta.

Por tanto, el objetivo de este metaanálisis es sistematizar la información disponible hasta ahora respecto al uso de la digoxina en enfermedades cardiovasculares. Tras excluir los estudios sin datos sobre mortalidad o duplicados, se obtuvieron 52 estudios susceptibles de ser revisados sistemáticamente, de los cuales 42 ofrecen información cuantitativa, por lo que son aptos para realizar un metaanálisis. Se ha comprobado el riesgo de sesgo de cada estudio incluido con el "Cochrane Collaboration's risk of bias tool" en aquellos que eran aleatorizados y el "Risk of bias assessment tool for non-randomised studies (RoBANS)" para aquellos que no lo eran. Además, se ha analizado el riesgo de sesgo de publicación con los tests de Beggs y Egger. Por último, para determinar sesgos y la robustez de los resultados, se realizaron análisis de sensibilidad según el diseño del estudio y distintos tipos de población.

En los estudios incluidos existen diferencias entre el grupo control y el que recibe digoxina. De media, los pacientes con digoxina eran 2,47 años mayores, y presentaban mayor probabilidad de

ser diabéticos, tener insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular o estar en tratamiento con diuréticos o antiarrítmicos (ver tabla 1). Esta heterogeneidad entre grupos (valorada con el test de χ^2 y el estadístico I²) es menor en los ensayos aleatorizados y mayor en estudios observacionales, diferencia explicada porque la digoxina tiende a prescribirse en pacientes en peor estado. Analizando los datos, se observa que los estudios con más riesgo de sesgo se asocian con mayor frecuencia a una mayor mortalidad (ver fig.1) mientras que los ensayos aleatorizados muestran un efecto neutro de la digoxina sobre la mortalidad. El uso de digoxina se asocia a una ligera reducción (alrededor de un 8%) en el número de ingresos hospitalarios (tabla 2). Su papel en la fibrilación auricular aislada queda poco claro por la ausencia de datos suficientes.

El estudio concluye, por tanto, que la digoxina no tiene efecto sobre la mortalidad y que disminuye el número de ingresos hospitalarios, recalcando la necesidad de realizar más estudios de calidad para determinar su papel en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular, dada la existencia de sesgos, principalmente de prescripción, en los estudios observacionales.

Este estudio presenta de forma muy clara las razones por las que se realiza. Las enfermedades cardiovasculares están cobrando cada vez más importancia en nuestro medio y por tanto, es necesario establecer cuáles son los mejores tratamientos posibles. La digoxina es una opción que, por su estrecho rango terapéutico y su potencial toxicidad, ha sido relegada frente a otras como los beta-bloqueantes. Sin embargo, los datos sobre el uso de la digoxina tienen un gran riesgo de estar sesgados, lo que implica que es necesario aclarar y sistematizar la información de la que disponemos y además definir las áreas que requieren más investigación.

El estudio señala sus propias limitaciones, como el hecho de que no se ha realizado en condiciones óptimas, analizando los datos de pacientes individuales, si no a partir del análisis que cada estudio hizo de estos datos. Se han aceptado

Tabla 1. Características de los pacientes de los estudios finalmente incluidos en el metaanálisis, expresadas mediante el Odds Ratio salvo si especificado de otra forma. (1)

Variable	Digoxina (n=144.593) vs Control (n=476.984) OR (IC 95%)	p
Edad (años)	2.47* (1.36 to 3.57)	<0.001
Varón %	0.90 (0.81 to 1.00)	0.063
Insuficiencia cardíaca %	4.22 (2.85 to 6.23)	<0.001
Fibrilación auricular %	4.35 (2.73 to 6.93)	<0.001
Diabetes %	1.38 (1.21 to 1.57)	<0.001
Antiarrítmicos %	1.66 (1.08 to 2.56)	0.021
Betabloqueantes %	0.75 (0.61 to 0.92)	0.005
Diuréticos %	3.22 (2.21 to 4.68)	<0.001

*Diferencia de las medias ponderadas.

todas las definiciones que presentaba cada estudio de los diversos eventos cardiovasculares analizados, lo que puede conducir a confusión e inexactitud, debido al amplio espectro clínico de estas enfermedades.

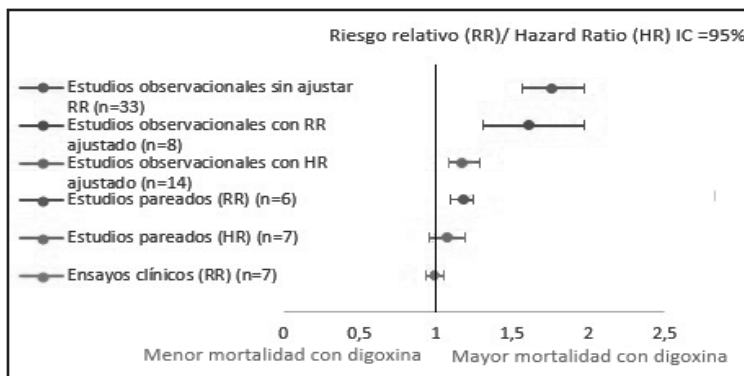


Figura 1. Resumen de los resultados del metaanálisis sobre el efecto de la digoxina en la mortalidad global según el tipo de estudio.

Solo se incluyeron en la revisión de la literatura disponible estudios en in-

estudios observacionales, por lo que se debe tener precaución con el efecto de confusión, dado que, evidentemente, los pacientes que están graves tienen más posibilidades de recibir digoxina y de morir.

No hay que perder de vista el objetivo final de todo esto:

Tabla 2. Resultados del metaanálisis sobre el efecto de la digoxina en el número de ingresos hospitalarios según el tipo de estudio (1).

Tipo de estudio	Ingresos hospitalarios (riesgo relativo)
Observacional sin ajustar	0,87 (075-0,99)
Pareado	0,91 (087-0,95)
Ensayo clínico	0,94 (0,90-0,99)
Total	0,92 (0,80-0,95)

glés, lo que puede suponer un sesgo. Los estudios incluidos presentan sus propios sesgos. En particular, se señala reiteradamente el de prescripción en

ayudar al clínico a tomar las mejores decisiones posibles para tratar a un paciente y proporcionarle la mejor calidad de vida posible. Hay una variable en la

que el estudio no hace demasiado hincapié, y es el tiempo tras el que se han medido la supervivencia y los ingresos hospitalarios. Se hace referencia a que los estudios incluidos en el metaanálisis realizan un seguimiento de los pacientes de 3,7 años de media con una desviación estándar de 2,4 en un rango de 0,25 a 8,2 años. Sería interesante que se hubiesen estratificado también estos datos según el tipo de estudio. No tiene mucho sentido comparar la mortalidad sin un marco temporal de referencia. El estudio enfatiza en numerosas ocasiones el valor de los datos obtenidos a partir de ensayos aleatorizados, pero tiende a desdeñar el valor de los estudios observacionales, considerando que el sesgo de muchos simplemente no puede ser corregido. Sin embargo, en un fármaco como la digoxina, que requiere un manejo cuidadoso para evitar efectos tóxicos y teniendo en cuenta que los pacientes requieren tratamiento a largo plazo, sería muy útil que comparasen los datos considerando también el tiempo que duró el seguimiento, y no conformarse con atribuir la diferencia de mortalidad entre estudios aleatorizados y observacionales meramente al sesgo de prescripción.

En resumen, esto demuestra la importancia de presentar la información de la manera más objetiva y rigurosa posible, y también, de la forma que sea más útil para poder llevar a la práctica los resultados obtenidos.

FARMACOVIGILANCIA

Fusafungina (Fusaloyos®): suspensión de comercialización

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

Resumen de las notas informativas de la AEMPS publicadas con fecha 12 de febrero y 13 de abril de 2016

Ref. MUH (FV), 3/2016 y 9/2016

- ▶ Con motivo de las reacciones alérgicas observadas con el uso de fusafungina (Fusaloyos®) y su limitada eficacia clínica, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha recomendado la suspensión de comercialización en la Unión Europea.
- ▶ La AEMPS informa de la suspensión de comercialización de Fusaloyos®, que se hará efectiva el próximo 21 de abril, por lo que a partir de esa fecha no se podrá prescribir ni dispensar.
- ▶ Las existencias disponibles en almacenes de distribución y farmacias serán devueltas al laboratorio titular por los canales habituales.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) de suspender la autorización de comercialización de fusafungina (Fusaloyos®) en la Unión Europea.

Fusafungina es un péptido antibacteriano con propiedades antiinflamatorias y bacteriostáticas, disponible en diversos países europeos para el tratamiento local (pulverizador nasal y bucal) de infecciones del tracto respiratorio superior. En España Fusaloyos® es un medicamento de dispensación sin receta médica cuya indicación autorizada es el "tratamiento sintomático local en adultos de procesos infecciosos e inflamatorios no complicados de las vías respiratorias altas (sinusitis, rinitis, rinoфарингитis, amigdalitis, laringitis y traqueítis)".

El motivo de esta recomendación son las posibles reacciones alérgicas y de hipersensibilidad asociadas al uso de fusafungina.

En este sentido, se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, algunos de ellos graves. Las reacciones adversas descritas en estos casos notificados abarcan disnea, tos, prurito, erupción, urticaria, broncoespasmo y angioedema. En la mayoría de los casos notificados, la aparición de la reacción de hipersensibilidad se produjo con una relación temporal muy estrecha a la administración del medicamento (aproximadamente a las 24 h).

No se puede establecer un grupo de edad o factores de riesgo específicos que permita definir grupos de pacientes con mayor riesgo, por lo tanto se considera un riesgo imprevisible, difícil de prevenir en la práctica clínica.

En base a estos datos y teniendo en cuenta que las patologías en las que está indicado fusafungina son en su mayoría de naturaleza vírica y autolimitadas, que la eficacia observada en los ensayos clínicos es limitada, y que las reacciones alérgicas observadas son imprevisibles y pueden ser graves e incluso amenazar la vida del paciente, el PRAC ha concluido que el balance beneficio-riesgo de fusafungina es desfavorable y en consecuencia ha recomendado la suspensión de la comercialización de los medicamentos que lo contienen.

El pasado 30 de marzo se ratificó la recomendación del PRAC por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh) por lo que se suspende la autorización de comercialización de fusafungina en la Unión Europea.

Idelalisib (▼ Zydelig®): restricciones temporales de uso para prevenir infecciones graves mientras se realiza la reevaluación europea del balance beneficio-riesgo

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 18 de marzo de 2016

Referencia: MUH (FV), 5/2016

- ▶ **Resultados de ensayos clínicos ahora interrumpidos indican un aumento de mortalidad por infecciones graves en pacientes tratados con idelalisib, un antineoplásico utilizado en onco-hematología, en comparación con la terapia de referencia. Como consecuencia se ha iniciado una reevaluación a nivel europeo del balance beneficio-riesgo de este medicamento.**
- ▶ **Mientras se lleva a cabo esta evaluación, la AEMPS, de acuerdo con las conclusiones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), recomienda a los médicos no iniciar nuevos tratamientos en la indicación de primera línea en leucemia linfocítica crónica, así como llevar a cabo una vigilancia estrecha y determinadas medidas encaminadas a prevenir el riesgo de infecciones graves durante el tratamiento.**

Zydelig (idelalisib) es un medicamento antineoplásico que inhibe la fosfatidilinositol 3 kinasa p110 delta (PI3Kdelta) que fue autorizado en Europa en septiembre de 2014.

Está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento anterior, o bien como tratamiento de primera línea en presencia deleción en 17p o mutación de TP53 en pacientes no adecuados para quimioterapia. Además, está indicado en monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con linfoma folicular (LF) refractario a dos líneas de tratamiento anteriores.

En el transcurso de tres ensayos clínicos en los que idelalisib se añadía a terapias con rituximab (1 ensayo) o bendamustina más rituximab (2 ensayos), se ha observado una mayor incidencia de acontecimientos adversos graves y un aumento de mortalidad en pacientes tratados con idelalisib (7,4%) en comparación con el grupo con placebo (3,5%). Estos ensayos, que han sido interrumpidos, se realizaron en el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC y en pacientes con linfoma no-Hodgkin indolente. El exceso de muertes se debió a infecciones graves, principalmente neumonía por *Pneumocystis jirovecii* e infecciones por citomegalovirus, y a problemas respiratorios, también relacionados en algunos casos con infecciones.

Los ensayos clínicos referidos incluyeron pacientes con características diferentes a los de la indicación autorizada. Sin embargo, puesto que estos problemas pueden tener un impacto en los pacientes candidatos a recibir el tratamiento atendiendo a las condiciones autorizadas, el PRAC ha iniciado una evaluación de los riesgos de idelalisib en el contexto de su uso terapéutico.

Hasta que finalice esta evaluación, el PRAC considera necesario establecer determinadas medidas de precaución encaminadas a minimizar el riesgo de aparición de infecciones graves. En línea con estas medidas, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- No iniciar nuevos tratamientos con idelalisib en pacientes con LLC con delección 17p o con mutación TP53 como primera línea de tratamiento. En los pacientes que ya hayan iniciado el tratamiento debe reevaluarse la continuidad del mismo en base a los beneficios y los riesgos individuales de cada paciente.
- No iniciar tratamiento con idelalisib en presencia de infecciones fúngicas, bacterianas o virales sistémicas.
- Administrar profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* durante el tratamiento con idelalisib.
- Realizar valoración clínica y analítica mensual de infección por citomegalovirus, e interrumpir el tratamiento en caso de viremia.
- Realizar recuentos leucocitarios periódicos, de acuerdo con las indicaciones que figurarán en la ficha técnica, con el fin de detectar neutropenia, e interrumpir el tratamiento si el recuento es menor de 500/mm³.
- Realizar un seguimiento de síntomas y signos sugestivos de alteraciones respiratorias, instruyendo al paciente para que alerte a su médico en caso de aparición.

Riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados para el tratamiento de la EPOC

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 18 de marzo de 2016

Referencia: MUH (FV), 6/2016

- ▶ Se confirma el aumento de riesgo, ya conocido, de neumonía en los pacientes EPOC que reciben tratamiento con corticoides inhalados.
- ▶ Aunque existen datos que sugieren que el riesgo de neumonía en estos pacientes podría incrementarse conforme aumenta la dosis del corticoide, los resultados de los estudios no permiten realizar esta afirmación de un modo concluyente.
- ▶ No hay evidencia que indique que existen diferencias en cuanto a la magnitud del riesgo entre los distintos corticoides inhalados.

Los corticoides inhalados son medicamentos ampliamente utilizados en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tanto en monoterapia como en combinación con agonistas adrenérgicos beta 2 de acción prolongada. Aunque su mecanismo de acción no ha sido totalmente establecido, se considera que el efecto terapéutico es el resultado de la supresión del componente inflamatorio de las vías respiratorias.

Recientemente ha concluido la revisión que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) estaba llevando a cabo acerca del riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados en pacientes con EPOC.

El riesgo de neumonía asociado a la administración de estos medicamentos ya era conocido; se identificó por primera vez en el año 2007, después de que los resultados del estudio TORCH (1), un ensayo clínico de tres años de duración en pacientes con EPOC, mostraran un incremento del riesgo de neumonía

en los pacientes tratados con fluticasona en comparación con los que fueron tratados con placebo. Sin embargo, la aparición desde entonces de un amplio número de estudios sobre el tema planteó la necesidad de realizar una evaluación global de la información disponible para de ese modo tratar de caracterizar mejor el riesgo de neumonía en esta población.

Los resultados de la evaluación referida han sido los siguientes:

- ◆ Los datos procedentes tanto de los estudios observacionales como de ensayos clínicos y de metaanálisis de ensayos clínicos confirman que en los pacientes con EPOC que reciben tratamiento con corticoides inhalados existe un incremento del riesgo de desarrollar neumonía.
- ◆ En relación con el riesgo de neumonía, deben tenerse en cuenta otros factores de riesgo conocidos como tabaquismo, edad más avanzada, menor índice de masa corporal y severidad de la EPOC.

- ◆ En cualquier caso, la relación beneficio riesgo de estos medicamentos se mantiene favorable.
- ◆ Aunque existen datos que sugieren que el riesgo de neumonía en estos pacientes podría incrementarse conforme aumenta la dosis del corticoide, los resultados de los estudios no permiten realizar esta afirmación de un modo concluyente.
- ◆ La variabilidad entre los diferentes estudios así como las incertidumbres metodológicas de algunos de ellos no permiten concluir que exista diferencia en la magnitud del riesgo entre los diferentes corticoides inhalados.

Los corticoides inhalados autorizados en la Unión Europea para el tratamiento de la EPOC son: beclometasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, budesonida y flunisolida.

REFERENCIAS

1. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775-89.

ERRORES DE MEDICACIÓN

Cambios en Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos para evitar errores de medicación

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 6 de abril de 2016

Referencia: MUH (FV), 7/2016

Debido a los casos graves de sobredosis por confusión de la pauta de dosificación (toma de la dosis diariamente en lugar de semanalmente) y con objeto de minimizar dicho riesgo, se han realizado los siguientes cambios en la presentación de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos:

- ▶ **A partir del 1 de abril ha cambiado el envase de este medicamento, siendo ahora de 24 comprimidos en blíster en lugar del frasco de 50 comprimidos.**
- ▶ **Se recomienda a los profesionales sanitarios que informen detenidamente al paciente sobre el riesgo de sobredosis por confusión de la pauta semanal y confirmar que han comprendido la pauta y la dosis que debe tomar.**
- ▶ **Se recomienda a los pacientes y/o sus cuidadores que lean detenidamente el prospecto, en el que se han incluido imágenes para explicar la toma de comprimidos según la dosis semanal que prescriba el médico.**
- ▶ **Los almacenes de distribución y las farmacias deben contactar con el laboratorio titular (Pfizer) para el cambio de los envases anteriores que tengan disponibles.**

Metotrexato comprimidos está indicado en el tratamiento de diferentes patologías en reumatología, dermatología y oncología. Tanto la dosis como la pauta posológica varía según la indicación, pudiendo ser esta última de administración diaria o semanal (administración una vez por semana).

Como ya informó previamente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en las notas informativas MUH (FV) 11/2011 y 04/2004, se han recibido notificaciones de casos graves, incluso mortales, de sobredosis por la administración diaria de la dosis única semanal de metotrexato oral que debe tomar el paciente. Los casos notificados incluyen, errores en la prescripción y en la administración, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios.

A pesar de las dos notas informativas emitidas por la AEMPS, se siguen recibiendo casos graves de sobredosificación. Por este motivo, con objeto de facilitar la correcta administración del medicamento, se ha modificado el formato de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos y mejorado la información de su ficha técnica y prospecto incluyendo los siguientes cambios:

- Cambio de formato de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos: a partir del 1 de abril de 2016 solo se comercializa en España el nuevo formato de 24 comprimidos (dos blísteres de 12 comprimidos por

envase), que sustituye al frasco de 50 comprimidos.

- Embalaje exterior del medicamento (caja): se ha incluido la siguiente advertencia: Advertencia: para el tratamiento de la artritis, la psoriasis y el síndrome de Reiter debe tomarse 1 vez a la semana. Día seleccionado para la toma del medicamento: _____
- Ficha técnica y prospecto: en la sección correspondiente a posología se han incorporado imágenes para expresar el número de comprimidos correspondientes a las pautas posológicas más frecuentes en una sola toma semanal, bien sea de 7,5 mg (3 comprimidos/semana), 10 mg (4 comprimidos/semana) o 20 mg (8 comprimidos/semana). También se reitera a los profesionales sanitarios la importancia de informar convenientemente a los pacientes y a éstos de no tomar el medicamento con mayor frecuencia de la indicada por el médico.

La AEMPS recuerda nuevamente a los profesionales sanitarios:

- Metotrexato por vía oral, en indicaciones de dermatología y de reumatología, debe administrarse en una dosis única semanal (administrada en un día o día y medio).
- Se han notificado casos muy graves de toxicidad por confusión de la

pauta de administración, por lo que deben extremar las precauciones a la hora de la prescripción, tanto en hospitales como en consultas externas, indicando claramente las dosis e intervalos de dosificación.

- En la consulta, es necesario dar instrucciones claras a los pacientes y/o cuidadores sobre la dosis y pauta prescrita y asegurar la comprensión de las mismas, invitando a la anotación del día de las tomas, en el recuadro previsto para ello en el envase del medicamento.
- Recomendar a los pacientes y/o cuidadores la lectura detenida del prospecto e informar sobre el riesgo de efectos adversos graves en el caso de sobredosis y sobre los síntomas de su toxicidad (mucositis, estomatitis, fiebre, úlceras bucales, dolor de garganta, náuseas, vómitos, entre otros). En caso de aparición, advertirles que contacten urgentemente con su médico.
- Información importante sobre la disponibilidad y sustitución del nuevo formato de 24 comprimidos:

♦ Se debe evitar en lo posible la prescripción y dispensación del envase anterior de 50 comprimidos, suministrando el actual de 24 comprimidos que contiene información más clara en el prospecto y facilita la administración semanal.

◆ Los almacenes mayoristas y farmacias que cuenten con existencias del formato de 50 comprimidos (C.N. 654088), deben contactar con el laboratorio titular (Pfizer), quién procederá a la sustitución de dichas existencias por el nuevo formato de 24 comprimidos (C.N. 707424) a la mayor brevedad posible.

Información y recomendaciones para los pacientes:

- Si utiliza Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos, no olvide que

para artritis, psoriasis o síndrome de Reiter, la dosis se debe tomar una vez a la semana, y no diariamente. Anote en el recuadro previsto en el envase, el día de la semana elegido para tomar el medicamento.

- Cumpla estrictamente la pauta y la dosis recomendada por su médico.
- A partir del 1 de abril de 2016 se ha cambiado el envase de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos, siendo ahora de 24 comprimidos que

sustituye al anterior frasco con 50 comprimidos.

- Consulte el prospecto del medicamento, en la sección de dosificación (3. Cómo tomar Metotrexato Wyeth), donde encontrará imágenes que le pueden facilitar la toma correcta del medicamento. Si tiene dudas, consulte a su médico.
- Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte con su médico, incluso si son efectos que no se describen en el prospecto.

CASOS FARMACOTERÁPICOS del Servicio de Farmacología Clínica

Intoxicación por opiáceos en un paciente tratado con codeína

Historia clínica: Paciente varón de 62 años con leucemia linfocítica crónica. Ingresa por neumonía y se trata con ceftriaxona, claritromicina y voriconazol. Recibe codeína 25 mg/8 h para la tos. La última vez que recibió quimioterapia fue tres meses antes.

A los 4 días presenta depresión respiratoria. El paciente fue tratado con ventilación no invasiva y naloxona intravenosa (perfusión continua de 0,4 mg por hora durante seis horas), con lo que mejora el nivel de conciencia del paciente y se resuelve la insuficiencia respiratoria. Dos días después del evento agudo, el paciente se había recuperado por completo.

Comentarios: Tanto la claritromicina como el voriconazol inhiben la enzima CYP3A4. Por otro lado, la codeína se metaboliza principalmente por CYP3A4 a norcodeína y codeína-6-glucurónido (inactivos), y en menor medida (alrededor de un 10%) mediante la CYP2D6 a morfina. La morfina se metaboliza a su vez a morfina-3-glucurónido y morfina-6-glucurónido. Tanto la morfina como la morfina-6-glucurónido son responsables de la actividad analgésica opioide de la codeína. Al estar inhibido el CYP3A4 por el voriconazol y la claritromicina, la codeína se transformará principalmente a morfina por la ruta del CYP2D6. Además, el paciente era metabolizador ultrarrápido para el CYP2D6. Por todo ello, los niveles de morfina serán muy

elevados, conduciendo a la intoxicación por opiáceos y la consiguiente depresión respiratoria. La naloxona contrarresta este efecto, ya que es un antagonista de receptores opiodes. No hay que olvidar que el paciente debe ser vigilado para que no recaiga en depresión respiratoria, y administrar naloxona hasta que remita totalmente la reacción adversa porque tiene un vida media bastante corta. En este paciente, se recomendaría administrar un tratamiento analgésico alternativo que no se metabolice por el CYP2D6, como morfina o analgésicos no opioides (antiinflamatorios no esteroideos).

Teresa CABAILEIRO
Servicio de Farmacología Clínica

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. Angela Rivas Acosta, Dra. Sarahí E. Valdez Acosta, Dra. Esperanza González Rojano, Dr. Daniel Romero Palacián, Dr. Francisco Abad Santos, Dra. Dolores Ochoa Mazarro, Dr. Antonio García García)

- *Vía telefónica: Extensiones: 17534, 17599, 17527, 17523*
- *Correo electrónico:*

*angela.rivas@salud.madrid.org; arahielizabeth.valdez@salud.madrid.org;
egonzalezr@salud.madrid.org; danielrafael.romero@salud.madrid.org;
francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org;
antonio.garciaga@salud.madrid.org*

