



:: ÍNDICE ::

EDITORIAL

- Si no funciona, dobla la dosis.

ARTICULO

- El paciente polimedicado y el “arte” de la deprescripción.

COMISIÓN DE INFECCIONES, PROFILAXIS Y POLÍTICA ANTIBIÓTICA:

- Campaña para el uso prudente de los antibióticos: “Antibióticos: tómatelos en serio”.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

- Información sobre los medicamentos y el gluten.

SALUD PÚBLICA

- Alerta sobre derivados del fentanilo en consumidores de heroína.

FARMACOVIGILANCIA

- Metamizol y riesgo de agranulocitosis
- Precauciones con tramadol
- ▼Truberzi (eluxadolina): riesgo de pancreatitis y espasmo del esfínter de Oddi.
- Hiperalgnesia por fentanilo (vía transmucosa oral)
- Riesgo de teratogenicidad con diclofenaco/misoprostol
- Azitromicina: aumento de la tasa de recaídas de neoplasias hematológicas y mortalidad en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas
- Denosumab (▼Xgeva): riesgo de nuevas neoplasias primarias
- Apixaban y edoxaban: interacción con antidepresivos y aumento del riesgo de sangrado
- Lenalidomida y leucoencefalopatía multifocal progresiva

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Errores de medicación originados en la dispensación
- Morfina, midazolam y haloperidol
- Medicamentos de uso hospitalario

SEGURIDAD DEL PACIENTE

- Sociedad Española de Neurología
- Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral

► *El paciente polimedicado y el “arte” de la deprescripción*

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



CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García
Alberto Morell Baladrón
Francisco Abad Santos

SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:

Dolores Ochoa Mazarro

SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA:**JEFE DE SECCIÓN**

Francisco Abad Santos.

FACULTATIVO ESPECIALISTA:

Dolores Ochoa Mazarro

Gina Mejía Abril

INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad

Cristóbal de los Ríos

Francisco Javier Egea Máiquez

Rafael León Martínez

Samuel Martín Vilchez

Carmen Ovejero Benito

Aneta Wojnicz

ENSAYOS CLÍNICOS**INDEPENDIENTES**

Eva Rodríguez Perera

Pedro Gil Divason

M^a Eugenia Flores Ruiz

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

INVESTIGADORES**PREDOCTORALES:**

Carmen Belmonte Campillo

Miriam Saiz Rodríguez

Pablo Zubiaur Precioso

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Daniel Romero Palacián

María José Hernández Martínez

Diana María Campodónico

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

Ana del Río Moreno

Rebeca Manzanares López

DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y**SECRETARÍA:**

María Fagoaga Torija

SERVICIO DE FARMACIA:**JEFE DEL SERVICIO:**

Alberto Morell Baladrón

FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda

Amparo Ibáñez Zurriaga

Concepción Martínez Nieto.

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Iciar Cañamares Orbis

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga

Infarmex/ITH.

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRIME: Gráficas Maravillas, s.l.

ISSN: 1136-9450.

DEPÓSITO LEGAL: M-4580-1996

PdF se distribuye a médicos y personal

sanitario del Hospital Universitario de la

Princesa y sus centros de salud.

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacología Clínica//

Servicio de Farmacia,

Hospital Universitario de la Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006-Madrid

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

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

DIRECCIÓN EN INTERNET:

<http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=135454909>

4969&language=es&pagename=HospitalLaPrince

sa%2FPPage%2FHPR1_contenidoFinal

Si no funciona, dobla la dosis

Últimamente había notado que los elementos de mi eje hipotálamo-tronco encefálico-simpático-médulosuprarrenal-renina-angiotensina-aldosterona no se ponían de acuerdo para mantener mi presión arterial sistólica allá por los 130-140 mmHg y la diastólica acá por los 70-80 mmHg. También se empeñaban en tener acelerado el latido de mi corazón, que no bajaba de las 80-90 ppm. Ser hipertenso en la familia de mi madre era lo normal. Mi tía Consuelo murió de una hemorragia cerebral, su hija Fica se quedó en una silla de ruedas cuando se recuperó milagrosamente de una hemorragia subaracnoidea, mi tía María también tenía la presión arterial por las nubes, mi madre Encarna era hipertensa y mi hermana Encarnita también lo es. Con este historial familiar no es extraño que también yo sea hipertenso.

Hay muchos modos de autodiagnosticarse un estado hipertensivo. En mi caso la cefalea es un síntoma patognomónico: si me levanto con un dolor pulsátil frontotemporal es que mi presión arterial está por encima de 150/95 mmHg. Otro signo infalible es la intensidad de mi pulso, que me cuesta doblegar con la presión de mis dedos índice, corazón y anular. ¿Y qué hago cuando amanezco así? Pues lo que me aconsejaría cualquier médico juicioso, doblar la dosis.

Durante muchos años la pauta que me prescribió la profesora Carmen Suárez ha funcionado perfectamente: 6,25 mg de carvedilol y 50 mg de losartán, una vez al día. El carvedilol, un beta-bloqueante con un componente alfa-bloqueante vasodilatador, para frenar el simpático; y el losartán, para amortiguar los efectos presores de la angiotensina II a nivel de sus receptores. Una combinación sinérgica razonable. Pero cuando la presión arterial se empeña por quedarse en las alturas hay que doblar la dosis de los fármacos o añadir otros.

Hace unos meses leí un artículo que relataba los resultados de un ensayo clínico hecho con un puñado de pacientes hipertensos. Se diseñó para someter a escrutinio la hipótesis de que una polipíldora a base de minidosis de cuatro antihipertensivos podía controlar la presión arterial con menos efectos adversos. La polipíldora en cuestión contenía minidosis del diurético hidroclorotiazida, del inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina enalapril, del calcio-antagonista nitrendipino y de beta-bloqueante metoprolol. Los resultados del estudio permitieron concluir que la combinación de estos cuatro fármacos resultó ser eficaz para llevar la presión a cifras normales, pero con menos incidencia de reacciones adversas.

En mi caso, utilicé en parte este criterio combinatorio y en parte recurrí al otro criterio habitual en el marco de la prescripción, doblar la dosis. Parecía claro que necesitaba frenar mi frecuencia cardiaca hasta niveles fisiológicos, cosa que logré doblando la dosis de carvedilol, 12,5 mg/día. También dupliqué la dosis de losartán hasta 50 mg por la mañana y otros 50 mg por la noche. Y además añadí una pequeña dosis del calcio-antagonista amlodipino, 10 mg/día. Tras semanas de sustituir, cambiar, ajustar dosis, logré dominar a mi rebelde e incontrolada presión arterial: no más cefaleas ni pulso taquicárdico al amanecer.

Estos ajustes de dosis son relativamente fáciles de practicar. Pero hay otro patrón de ajuste de dosis que no se relaciona precisamente con el fármaco, sino con la palabra y la actitud ante el enfermo. En el volumen 2 del "Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM", una estudiante de tercer curso seleccionó un breve poema anónimo que reza así:

<<Un médico sabio dijo, "la mejor medicina es amor y cuidados". / Alguien le preguntó, ¿y si no funciona? / Él sonrió y le contestó, "aumenta la dosis">>.

Desiree Bustos Jiménez, una estudiante de tercer curso en la joven Facultad de Medicina de Ciudad Real, Universidad de Castilla La Mancha, me envió este poema para el Recetario; su comentario al poema no tiene desperdicio:

<<Es una cita que puede significar muchas cosas; en el ámbito de la medicina no tratar a los pacientes como objetos ni actuar nosotros como máquinas, porque somos personas y tratamos con personas. Dar dosis excesivas de un tratamiento al paciente puede incluso matarlo, hay enfermedades, hay problemas que no se curan ni se solucionan solo así.

En general, creo que todas las cosas hay que hacerlas con una dosis alta de ganas, de cariño, porque si no se disfrutan, no funcionarán nunca. Al igual que elegir una carrera, salir a un concierto, visitar a tu familia, todas las cosas que te hagan feliz, hay que aumentar la dosis, y, muchas veces, no dejar que pensemos que las cosas no van a funcionar, porque a veces el

único problema es que no ponemos la dosis suficiente de amor y ganas en lo que hacemos.>>

Me pregunto si el poema y su comentario encajan en la práctica asistencial de hoy día. De vez en cuando leo en las revistas médicas algunos artículos sobre médicos “quemados” y nuestro recordado profesor José Soria Ruiz hizo un estudio en el que se concluía, creo recordar, que había hasta un 30% de médicos “quemados”, agotados y desilusionados con su trabajo.

Cuando oigo una noticia sobre un médico que ha sido agredido por su paciente, no salgo de mi asombro. ¿Cómo puede llegarse a tal ignominia en una relación que implica respeto mutuo y un acuerdo tácito para diagnosticar y tratar correctamente al en-

fermo? El médico, que eligió esta carrera con la ilusión de hacer el bien, no es responsable de la excesiva burocratización y masificación de la atención sanitaria. Pero tampoco es culpable su paciente.

Nuestro Hospital de La Princesa se ha adherido recientemente al Movimiento Hipocrático Internacional. En este marco, quizás todo nuestro personal sanitario quiera doblar la dosis del mejor medicamento disponible, amor y cuidados.

Antonio G. GARCÍA
 Profesor Emérito
 Universidad Autónoma de Madrid

ARTÍCULO

El paciente polimeditado y el “arte” de la deprescripción

Diana M. CAMPODÓNICO

Residente de primer año del Servicio de Farmacología Clínica
 Hospital Universitario de La Princesa.

María Martínez es una señora que ha estado viniendo a la consulta desde hace muchos años. Ella padece de varias comorbilidades como diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica en estadio 3, una dolorosa neuropatía diabética en ambos miembros inferiores, artrosis, EPOC, cardiopatía isquémica crónica e hipertensión. Entre sus revisiones habituales visita al cardiólogo, neumólogo y neurólogo.

El día de hoy, acude a la consulta del médico de familia, que es usted, trayendo una hoja con toda la medicación que actualmente está tomando: enalapril/ hidroclorotiazida, atorvastatina, ácido acetil salicílico, metformina,

omeprazol, paroxetina, pregabalina, tiotropio inhalado, paracetamol y zolpidem. ¿Por dónde empezar?

Definición de polimeditación, epidemiología e impacto en el paciente

El uso de múltiples fármacos en pacientes, comúnmente llamado polimeditación es frecuente en la población anciana y con multicomorbilidades, ya que por cada enfermedad que presente el paciente pueden ser usados uno o más fármacos (Tabla 1). Actualmente no hay consenso para definir el concepto de polimeditación. Una revisión sistemática de 110 artículos que men-

cionaban dicho término revela que, de manera más frecuente, se menciona el concepto numérico de cinco o más fármacos al día (el 46 % de los artículos, n=51) (1). A pesar de que la polimeditación ha sido estudiada en numerosos trabajos en las últimas dos décadas, este importante problema de salud todavía carece de una definición precisa (2). En España la población más afectada por este factor es la de mayores de 65 años, situándose su tasa de polimeditación entre el 33,7 y el 50% para los que toman más de 5 medicamentos, y entre el 10 y el 26,8% para los que toman 10 o más medicamentos (3).

Tabla 1. Puntos clave sobre polimeditación y deprescripción.

Los pacientes en riesgo son mayores de 60 años, tienen comorbilidades, múltiples prescriptores o farmacias, se automedican con fármacos de venta libre, tienen historial de hospitalizaciones, y van a consultas en donde hay poco seguimiento.
La conciliación con los fármacos comienza normalmente con una revisión de la medicación del paciente.
Para ayudar a los pacientes en el proceso de deprescripción, considerar suspender una medicación a la vez y disminuir las dosis de otras.

En 2012, el Canadian Institute por Health information (CIHI) reveló que cerca de 3.5 millones de personas solicitaron por lo menos un fármaco en el Sistema de salud pública canadiense. Entre los pacientes mayores de 65 años (15% de la población), el 65.9% toma cinco o más clases de fármacos, mientras que el 27.7% toma 10 o más y el 8.6% toma 15 o más. Seis de las 10 clases más frecuentemente usadas fueron fármacos para los factores de riesgo cardiovascular (4).

Un estudio descriptivo transversal de prevalencia en Sevilla incluyendo 2919 pacientes procedentes de 14 centros de salud, confirmó una media de 8.7 medicamentos con una prevalencia de polimedicados (5 o más fármacos) de 49.6% con amplia variabilidad entre centros. Estos pacientes tienen una mediana de edad de 74 años. El consumo promedio de medicamentos por paciente es de 8 y la gran mayoría son pacientes en riesgo cardiovascular alto (5).

Con respecto al impacto de la polimedicación, especialmente en gente mayor, supone una carga sustancial de eventos adversos, incapacidad, hospitalización e incluso muerte. El predictor más importante de la prescripción inapropiada y el riesgo de eventos adversos en pacientes de edad avanzada

según algunos autores es el número de fármacos prescritos (6).

Todos los medicamentos tienen potencial para provocar efectos negativos. Por ejemplo, el delirium o el empeoramiento de una demencia son comunes con los anticolinérgicos, benzodiazepinas, e inhibidores de la bomba de protones; las caídas son más comunes en pacientes tratados con antihipertensivos, antipsicóticos, benzodiazepinas y opioides; el estreñimiento es común en medicados con opioides o bloqueantes de canales de calcio; y el ortostatismo es frecuente con anticolinérgicos, antihipertensivos y sulfonilureas (7).

La polimedicación ha sido asociada con disminución de la capacidad funcional, deterioro cognitivo en forma de delirio o demencia, afectación del estado nutricional, aumento del riesgo de caídas, que incluye la disminución de la duración de mantenerse en un solo pie (one leg standing test). La incontinencia urinaria es también otro problema asociado al uso de múltiples medicamentos (8,9).

Para prevenir estas situaciones y los riesgos relacionado con los fármacos en la población de pacientes, los médicos de familia (y cualquier trabajador de la salud con capacidad para prescribir medicamentos) deberían imple-

mentar en su práctica diaria un manejo efectivo de los mismos, incluyendo estrategias conocidas como la “deprescripción”, es decir, la interrupción de aquellos medicamentos que no son necesarios o que no aportarán ningún beneficio al paciente (7).

Que es la deprescripción y cómo podemos proceder

La deprescripción es un conjunto de intervenciones para identificar medicación inapropiada o innecesaria y suspenderla. Es el proceso de disminuir o retirar ciertos medicamentos realizada por un profesional de la salud, con el objetivo de minimizar la polifarmacia y mejorar los objetivos terapéuticos que esperamos en los pacientes. La evidencia de la eficacia para la deprescripción está emergiendo de ensayos aleatorios y estudios observacionales (1). Básicamente, es retroceder un poco en la asistencia médica, por la seguridad del paciente, como quitar el pie del acelerador de la terapéutica (7). Realizar este proceso de manera sistemática puede mejorar la adherencia y la tolerabilidad, reducir los errores de medicación, los gastos, y mejorar los resultados (10).

El proceso de deprescripción tiene cuatro momentos clave (7). (Figura 1)

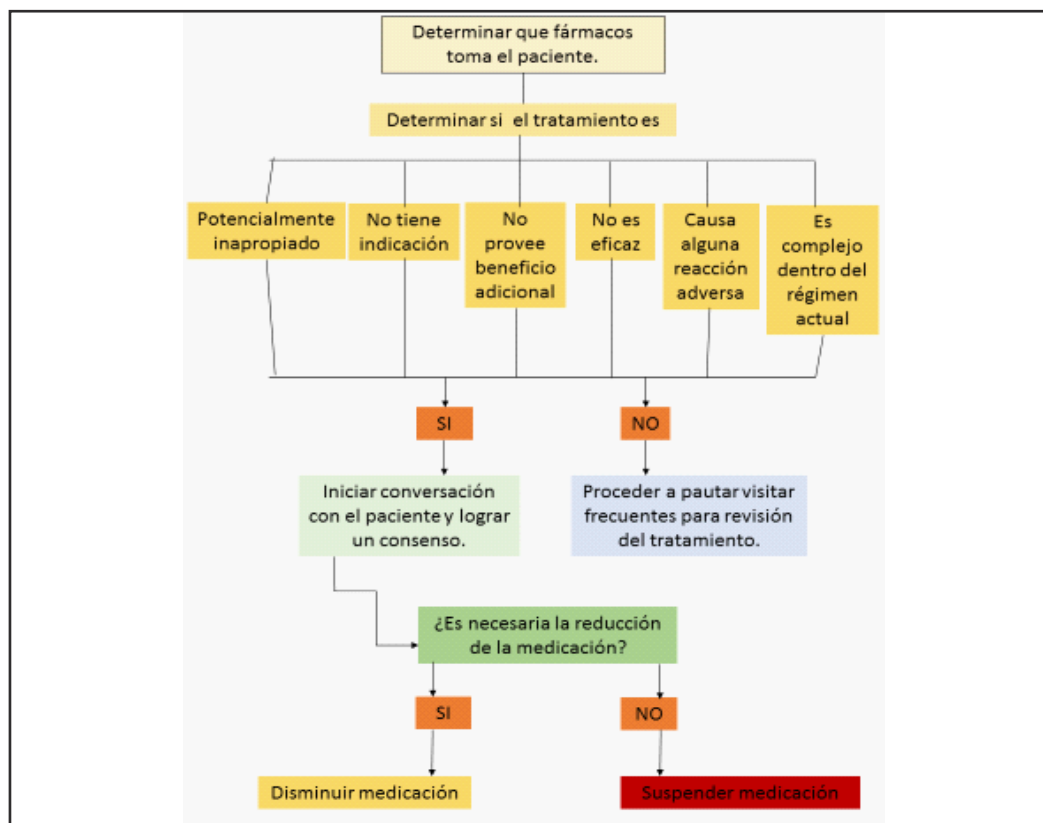


Figura 1. Guía para la deprescripción. Adaptada al español de Deprescribing Unnecessary Medications: A Four-Part Process (7)

El proceso de deprescripción tiene cuatro momentos clave (7):

1º. Revisar toda la medicación actual

Este primer paso está enfocado en revisar la “hoja de medicación”, enseñar al paciente a traer toda su medicación (incluyendo los fármacos prescritos, los de venta libre, los suplementos como vitaminas y minerales). Esta información, que incluye todos los medicamentos que el paciente toma en la actualidad, bajo qué indicaciones y si ha experimentado algún efecto adverso, debe ser documentada en la lista de prescripción electrónica al final de cada visita y generar una nueva hoja de medicación, que empoderará al paciente a mantener el control de sus medicamentos y poder compartir la lista con sus cuidadores en todo su entorno.

2º. Identificar medicación inapropiada, innecesaria o que pueda producir daño

Juntos con el paciente, se deben revisar todos los medicamentos de la lista y considerar cuáles van a ofrecer beneficios y cuáles están produciendo daño. Buscar medicamentos que son potencialmente inapropiados, que han perdido eficacia, no tienen indicación en el momento actual, no proveen beneficios adicionales, o requieren más duración del efecto. También considerar si al paciente le gustaría suspender alguna de sus medicaciones, ya sea por efectos adversos o porque tiene una dosificación compleja, que puedan ser suspendido; los más comunes son antipsicóticos, antihipertensivos, benzodiazepinas, inhibidores de la bomba de protones y antiinflamatorios no esteroideos/inhibidores de la COX2/ácido acetil salicílico.

Se han promovido algunas soluciones para mejorar la calidad de la prescripción y en este grupo de población. Estudios previos han demostrado que aunque no es posible evitar todos los problemas relacionados con la medicación, sí es posible reducir su ocurrencia mediante una actualización y revisión periódica de la misma, pudiendo ser una estrategia beneficiosa especialmente en los ancianos frágiles polimedificados.

Para ayudar a los ocupados médicos en este proceso, numerosas herramientas están disponibles (Tabla 2):

- **The Anticholinergic Burden Calculator** (<http://anticholinergicscales.es/calculate>): es un programa diseñado para medir de manera fácil la carga

anticolinérgica relacionada con la medicación. Así evaluar el potencial de los pacientes de tener efectos anticolinérgicos graves. En la población geriátrica, esta es una gran herramienta para comenzar, reducir o eliminar medicación con altas cargas anticolinérgicas y puede mejorar la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes. Comience suspendiendo los fármacos de las categorías más altas (nivel 3) de la escala ADS (anticholinergic Drug Scale) publicada por Carnahan and colleagues (12).

- **“The Beers Criteria”** de la American Geriatric Society es una lista de medicamentos que representan el mayor riesgo para pacientes mayores, llamada en español “los criterios de Beers”, además de ofrecer otras alternativas de tratamiento y recomendaciones. Existen numerosas versiones de esta lista, siendo su última actualización en 2015; pero una de las mejores configuradas se encuentran en este enlace: <https://bit.ly/2GQhM2Y>.

- **Deprescribing.org**, desarrollado por un grupo de médicos y farmacéuticos que proveen guías de deprescripción, algoritmos, ayudas para las decisiones de los pacientes, y una lista actualizada de evidencia e investigación.

- **MedStopper** (<http://medstopper.com/>) es una herramienta online que le permite entrar a una lista de fármacos para pacientes específicos y recibir recomendaciones relacionadas con qué

por mucho tiempo. Los mismos pueden estar preocupados por empeorar sus enfermedades o contradecir al prescriptor original.

Para ayudar a los pacientes con este proceso, se debe considerar suspender una medicación cada vez o disminuir las dosis que sean necesarias, y asegurar a los pacientes que es conveniente llevar un control en cuánto a empeoramiento o efectos de retirada. Además, explicar los potenciales o reales efectos adversos de sus fármacos; los beneficios y el impacto que puede generar la deprescripción. Estos beneficios son también muy importantes de considerar en pacientes que están recibiendo cuidados paliativos.

4º. Revisar regularmente la medicación

Como deprescribir puede requerir disminución de dosis de medicación que puede involucrar síntomas de retirada, esto debe ser controlado de manera cercana.

Además, al menos una vez al año (si no en cada visita), se debe revisar cuidadosamente todas las prescripciones de nuevo. Muchos pacientes ven a varios prescriptores y pueden acumular rápidamente más medicación. Tanto como sea posible, involucre activamente a sus colegas especialistas en el diálogo sobre los beneficios y daños que puede provocar la nueva medicación, así como otras opciones

Tabla 2. Recursos online sobre polimedización y deprescripción.

The Anticholinergic Burden Calculator (http://anticholinergicscales.es/calculate)
Deprescribing.org: https://deprescribing.org/
“The Beers Criteria” de la American Geriatric Society : https://bit.ly/2GQhM2Y
Check the Meds (https://www.checkthemeds.com/)
MedStopper: http://medstopper.com/

medicación deberían suspenderse o cambiarse.

- **Check the Meds** (<https://www.checkthemeds.com/>), permite valorar globalmente a cada paciente y realizar un uso racional de los medicamentos, así como optimizar la farmacoterapia.

3º. Plan para deprescribir con el paciente

Muchos pacientes se resistirán a la suspensión de medicamentos, especialmente los que han estado tomando

al respecto. Una manera fácil de hacer esto es realizar informes en papel o de manera electrónica en donde refleje claramente los fármacos añadidos o modificaciones en la prescripción.

Conclusiones

El uso de múltiples fármacos para el tratamiento del paciente con múltiples comorbilidades es un problema frecuente en el momento actual, que continuará en vigencia siempre que la esperanza de vida en los países desarrollados siga avanzando.

Históricamente, la polimedición debido a lo expuesto anteriormente, tiene una connotación negativa y subjetivamente se asocia a una mala gestión de parte de sus médicos o un seguimiento pobre de los pacientes. Estas afirmaciones no siempre son precisas y pueden llevar a “infraprescripción”. El arte de combinar tratamientos optimizados, basados en la evidencia, en la seguridad y necesidades del paciente es un auténtico desafío para los galenos, lo que algunos autores llaman “polimedi-

cación apropiada”. Debido a todo esto es menester realizar nuevos y más completos estudios al respecto (11).

La deprescripción es un proceso necesario en la práctica diaria, en donde los pacientes toman múltiples fármacos prescritos por varios profesionales que no están en contacto directo entre ellos. Los médicos de atención primaria están muy bien posicionados para manejar este crítico proceso.

El proceso de deprescripción es un verdadero reto para los médicos de atención primaria, la incertidumbre de las pruebas de investigación en personas mayores y los factores sociales como las influencias de otros especialistas y enfermeras se encuentran entre los principales desafíos identificados. Por lo tanto, es de suma importancia el manejo desde el punto de vista multidisciplinar, en el que la comunicación entre los prescriptores y farmacéuticos sea fluida y constante (13).

REFERENCIAS

- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey G. ¿What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017 Oct 10; 17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.
- Mortazavi SS, Shati M, Keshthkar A, Malakouti SK, Bazargan M, Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2016; 6(3): e010989. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010989.
- Núñez Montenegro AJ, Montiel Luque A, Martín Auriole E, Torres Verdú B, Moreno C, González Correa JA. Adherencia al tratamiento en pacientes polimeditados mayores de 65 años con prescripción por principio activo. *Atención Primaria*. 2014 May 01; 46(5):238-245. doi.org/10.1016/j.aprim.2013.10.003.
- Canadian Institute for Health Information. Drug Use Among Seniors on Public Drug Programs in Canada, 2012: Revised October 2014. Ottawa, ON: CIHI.
- Molina López T, Caraballo Camacho M, Palma Morgado D, López Rubio S, Domínguez Camacho JC, Morales Sernab JC. Prevalence of multiple medication and cardiovascular risk in patients over 65 years. *Atención Primaria*. 2012; Apr;44(4):216-22. doi: 10.1016/j.aprim.2011.03.010.
- Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, Gnjidic D, Del Mar CB, Roughead EE. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015 May; 175(5):827-34. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0324.
- Scott E. Deprescribing Unnecessary Medications: A Four-Part Process. *Fam Pract Manag*. 2018; 25(3):28-32.
- Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER. Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly. *Expert opinion on drug safety*. 2014; 13(1):10.1517/14740338.2013.827660. doi:10.1517/14740338.2013.827660.
- Sirois C, Laroche M-L, Guénette L, Kröger E, Cooper D, Émond V. Polypharmacy in multimorbid older adults: protocol for a systematic review. *Systematic Reviews*. 2017; 6:104. doi: 10.1186/s13643-017-0492-9.
- Dills, Hannah et al. Deprescribing Medications for Chronic Diseases Management in Primary Care Settings: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Aug 11. doi: 10.1016/j.jamda.2018.06.021.
- Martín-Pérez M, Lopez de Andres A, Hernandez-Barrera V, Jiménez-García R, Jiménez-Trujillo I, Palacios-Ceña D, Carrasco-Garrido P. Prevalencia de polifarmacia en la población mayor de 65 años en España: análisis de las Encuestas Nacionales de Salud 2006 y 2011/12. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 2016 Jan-Feb; 52 (1): 2-8. doi: 10.1016/j.regg.2016.07.006.
- Camahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations with Serum Anticholinergic Activity. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 46(12): 1481-1486. Doi: 10.1177/0091270006292126.
- Ailabouni NJ, Nishtala PS, Mangin D, Tordoff JM (2016) Challenges and Enablers of Deprescribing: A General Practitioner Perspective. *PLOS ONE* 11(4): e0151066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151066>.

COMISIÓN DE INFECCIONES, PROFILAXIS Y POLÍTICA ANTIBIÓTICA

Campaña para el uso prudente de los antibióticos: “Antibióticos: tómatelos en serio”

Nota de la AEMPS publicada con fecha 8 de noviembre de 2018

El Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social difunde nuevos materiales de esta campaña en el marco de la Semana Mundial de Concienciación sobre el Uso de los Antibióticos 2018.

El objetivo es concienciar sobre la importancia del uso prudente de estos medicamentos y los riesgos que plantea la resistencia a los antibióticos.

Hoy por hoy, el desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos constituye una de las amenazas más serias para la salud pública; las bacterias multirresistentes causan 33.000 muertes al año en Europa. Alrededor de 3.000 personas mueren cada año en España por este motivo. Además, este problema genera un gasto sanitario adicional de unos 1.500 millones de euros en la Unión Europea.

La campaña “Antibióticos: tómatelos en serio” ha sido desarrollada como parte de las acciones del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), promovido por los Ministerios de Sanidad y Agricultura y coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), con el objetivo de concienciar a los ciudadanos sobre los riesgos

asociados al uso imprudente de estos medicamentos en personas y animales.

El mensaje principal de esta campaña se centra en el peligro que representa para la salud de todos el autoconsumo de antibióticos, un comportamiento que contribuye al desarrollo de bacterias resistentes y compromete gravemente la eficacia de los antibióticos

en el tratamiento de las infecciones de origen bacteriano.

Resistencia a los antibióticos: un riesgo para la salud de todos

La resistencia a los antibióticos es la capacidad de las bacterias de combatir la acción de uno o varios antibióticos. Las bacterias se han vuelto resistentes como consecuencia del uso inadecua-

do o incorrecto de los antibióticos, que incluye comportamientos como el autoconsumo de estos medicamentos sin la receta de un médico o la utilización de antibióticos sobrantes para tratar infecciones por virus como la gripe o el resfriado.

De acuerdo con los datos del Registro de Actividad de Atención Especializada (CMBD), alrededor de 3.000 personas mueren en España cada año como consecuencia de infecciones hospitalarias causadas por bacterias resistentes. Se estima que en toda Europa 33.000 personas mueren anualmente como consecuencia de este problema (1) y, si no se toman medidas, se estima que esta cifra ascienda a 390.000 muertes en el año 2050.

Si seguimos consumiendo antibióticos al ritmo actual, Europa podría sufrir un retroceso a la era anterior a los antibióticos, cuando una infección bacteriana normal y corriente, como una neumonía, podía suponer la muerte del paciente. Todos somos, por tanto, responsables de este problema y todos podemos contribuir también a la solución.

Nunca frente a la gripe

El mensaje central de la campaña subraya el riesgo que supone utilizar antibióticos sin la correspondiente prescripción del profesional sanitario, una práctica que puede provocar el desarrollo de bacterias resistentes en personas y animales. Los materiales inciden en el peligro que representa para la salud de todos la utilización de antibióticos para el tratamiento de infecciones de origen vírico, como la gripe o el resfriado. El spot, las cuñas de radio, los carteles y los banners estarán disponibles en el apartado de campañas de la web del PRAN y los perfiles del plan nacional en Facebook y Twitter.

La campaña "Antibióticos: tómatalos en serio" ha contado con un presupuesto total de 760.000 euros para su difusión en televisión, radio, medios digitales y redes sociales en 2017 y 2018 como parte de las acciones del PRAN, la estrategia que encauza todos los esfuerzos destinados a luchar contra la resistencia a los antimicrobianos en España.

Contribuye a que los antibióticos sigan funcionando

1. Recuerda que usarlos incorrectamente representa un riesgo para la salud de todos

El uso inadecuado de los antibióticos en personas y animales puede hacer que las bacterias se vuelvan resistentes a futuros tratamientos.

2. Toma antibióticos sólo cuando te los recete el médico

Sigue siempre sus recomendaciones sobre cuándo, cómo y durante cuánto tiempo usarlos. Completa el tratamiento prescrito y, si sobran, no los guardes ni los compartas con otras personas.

3. No olvides que no son eficaces contra resfriados ni gripes

Los antibióticos sólo son eficaces para combatir infecciones bacterianas, no curan infecciones causadas por virus. No son analgésicos y no alivian el dolor ni la fiebre.

4. El veterinario de tu mascota es quien decide su tratamiento

Sigue siempre sus consejos y no mediques a tu mascota con los antibióticos que tienes en casa. La automedicación también es peligrosa para los animales.

REFERENCIAS

1. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30605-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30605-4/fulltext)

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

Información sobre los medicamentos y el gluten

Nota de la AEMPS publicada con fecha 26 de noviembre de 2018

Referencia: MUH 11/2018

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publica un documento informativo sobre los medicamentos y el gluten en su Centro de Información online de Medicamentos (CIMA).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con la Federación de Asociaciones de Celíacos de España (FACE), ha elaborado un documento informativo sobre el gluten y su posible presencia en los medicamentos.

El documento describe el marco legal, recientemente actualizado, que obliga a la declaración de la presencia

de gluten en los medicamentos; tanto en su embalaje exterior (la caja del medicamento) como en la información que le acompaña, el prospecto y la ficha técnica.

Asimismo, el documento cuenta con un listado de los excipientes susceptibles de contener gluten utilizados en la elaboración de los medicamentos y propone distintas herramientas de

la aplicación web de CIMA para su identificación en las búsquedas de medicamentos; tanto a nivel de búsquedas individuales de medicamentos, mostrando los posibles excipientes de declaración obligatoria de cada uno, como mediante métodos de búsqueda de listados de medicamentos exentos de gluten.

REFERENCIAS

1. Circular 1/2018 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Instrucciones sobre excipientes (12/11/2018). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2018/docs/circular_1-2018-actualizacion-excipientes-medicamentos.pdf

2. Anexo de la Guía NTA Volumen 2C de la Comisión Europea sobre excipientes en etiquetado y prospecto de medicamentos de uso humano, de marzo de 2018. SANTE-2017-1166. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf

3. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso

humano fabricados industrialmente. BOE núm. 267, de 7 de noviembre de 2007, páginas 45652 a 45698. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2007-19249>

4. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015, páginas 62935 a 63030. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>

5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Web]. Centro de Información online de Medicamentos (CIMA). Medicamentos y gluten. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/resources/docs/medicamentosygluten.pdf>

SALUD PÚBLICA

Alerta sobre derivados del fentanilo en consumidores de heroína

*Servicio de Evaluación e Investigación
Dirección General de Salud Pública
CONSEJERÍA DE SANIDAD – COMUNIDAD DE MADRID*

Motivo de la ALERTA

La reciente información disponible por el Sistema Español de Alerta Temprana (SEAT) sugiere la posible presencia de adulterantes de la familia de los fentanilos en la heroína que circula por el territorio nacional. Este uso como adulterante ha sido constatado en Estados Unidos, habiendo aumentado en los últimos años.

El fentanilo es un opioide sintético de elevada potencia cuyo uso farmacológico como analgésico (una 100 veces más potente que la morfina) está ampliamente consolidado. Debido a sus características farmacológicas se trata de una sustancia con un elevado potencial de abuso y adicción, por lo que se encuentra sometida a fiscalización internacional desde 1964, estando incluida en las listas de sustancias fiscalizadas de Naciones Unidas.

Actualmente han aparecido en el mercado análogos del fentanilo con mayor potencia analgésica, que no han sido autorizados para uso médico y que no se encuentran aún sometidos a fiscalización internacional.

El fentanilo y sus derivados poseen un estrecho margen de seguridad en cuanto a su dosificación, ya que sus efectos (analgesia, euforia, disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria, etc.) tienen lugar en el rango de los microgramos; alcanzando dosis letales con sólo unos pocos gramos de sustancia. Por lo que junto con su elevada potencia y su rapidez de acción su consumo presenta un elevado riesgo de intoxicación y muerte.

La presencia de derivados del fentanilo como componente adicional o adulterante de la heroína aumenta el riesgo de intoxicación, incluso en los consumidores habituales que hayan desarrollado tolerancia a los opioides. También complica el manejo farmacológico de la sobredosis, requiriendo dosis más elevadas y repetidas de naloxona.

El tratamiento de la intoxicación por derivados del fentanilo, al igual que la debida a heroína, requiere reanimación cardiopulmonar básica de emergencia y/o administración de un antagonista opioide (como la naloxona) para revertir los efectos.

Para facilitar la monitorización de este fenómeno y poder dar una respuesta efectiva, se ruega que ante la presencia de cualquier evento relacionado con una reacción adversa al consumo de heroína con o sin sospecha de presencia de derivados del fentanilo, se comunique a la Dirección General de Salud Pública.

Epidemiología

En la Comunidad de Madrid en el año 2017 ocho personas realizaron tratamiento por abuso o dependencia de fentanilo y análogos (4 en 2016 y 2 en 2015), registrándose un fallecido por reacción aguda al consumo de sustancias psicoactivas en el que se identificó fentanilo junto a otras sustancias (4 en 2016 y 2 en 2015).

En España, según los últimos datos disponibles del Sistema Estatal de Información en Adicciones, en el año

2016, 56 personas solicitaron tratamiento por abuso o adicción al fentanilo, estimándose en 72 el número de personas que acudieron a los servicios de urgencias por un episodio relacionado con el uso de fentanilo, y habiéndose registrado 13 personas que fallecieron (durante el período 2008-2016) por reacción aguda al consumo de sustancias psicoactivas en cuyos análisis toxicológicos post-mortem fue identificado el fentanilo (junto a otras sustancias).

El Sistema de Alerta Temprana de la Comunidad de Madrid ha detectado la presencia de los siguientes nuevos derivados del fentanilo: ocfentanilo, furanilfentanilo y ciclopropilfentanilo. En general estas sustancias se han detectado a partir de consumidores que las han adquirido a través de internet, identificándose gracias a la colaboración de los servicios de análisis de drogas de Energy Control (proyecto de reducción de riesgos de la ONG Asociación Bienestar y Desarrollo).

Otros riesgos

- La combinación del fentanilo o sus derivados con cualquier otra sustancia depresora del sistema nervioso central (alcohol, benzodiazepinas, otros opioides como la heroína, ketamina, etc.) potencia los efectos de ambas sustancias y aumenta las posibilidades de sufrir sedación intensa, pérdida de conocimiento, intoxicación grave e incluso la muerte.
- La combinación de fentanilo o sus derivados con otras drogas

de abuso con efectos estimulantes supone también un riesgo elevado, ya que no se pueden prever los efectos que ocasionen.

- El fentanilo o sus derivados pueden adquirirse como si se tratase de otra sustancia (heroína, ketamina, cocaína, benzodiazepinas u

otras) que los consumidores hubieran adquirido o utilizado con anterioridad y cuyos efectos conocen para determinadas dosis, pero no para el fentanilo y derivados. Por ejemplo mientras que las dosis de heroína entre consumidores habituales pueden oscilar entre los 15 y los 250 miligramos (llegando

algunos a consumir varios gramos al día), las dosis para las que los derivados del fentanilo son efectivas se encuentran en el rango de microgramos, alcanzándose dosis potencialmente letales con sólo algunos miligramos.

FARMACOVIGILANCIA

Metamizol y riesgo de agranulocitosis

Nota de la AEMPS publicada con fecha 30 de octubre de 2018

Referencia: MUH (FV), 15/2018

Tras la revisión de los casos de agranulocitosis notificados en el Sistema Español de Farmacovigilancia y el consumo de metamizol en España, la AEMPS recuerda que los medicamentos que contienen metamizol son medicamentos sujetos a prescripción y recomienda:

- **Utilizar metamizol solo para tratamientos de corta duración a las dosis mínimas eficaces, vigilando la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis. Si es necesario un tratamiento prolongado, realizar controles hematológicos periódicos incluyendo fórmula leucocitaria.**
- **Antes de prescribir metamizol, llevar a cabo una anamnesis detallada para evitar su uso en pacientes con factores de riesgo de agranulocitosis.**
- **Informar al paciente de que interrumpa el tratamiento en casos de aparición de signos o síntomas sugestivos de agranulocitosis.**
- **No utilizar metamizol en pacientes en los que no sea posible realizar controles (p. ej. población flotante).**

Metamizol es un analgésico y antiinflamatorio comercializado desde hace más de 50 años en nuestro país con diferentes nombres comerciales [Algi-Mabo, Metalgial, Nolotil, Metamizol EFG (monofármacos) y Buscapina Compositum (asociado a escopolamina)]. Se trata de medicamentos muy utilizados en España indicados como analgésicos en distintas situaciones que cursan con dolor agudo moderado a severo, y como antipirético cuando otras alternativas no son eficaces.

Entre sus posibles reacciones adversas, la aparición de agranulocitosis o de neutropenia es conocida y, aunque de frecuencia muy baja (1), es una reacción grave que puede llegar a producir la muerte del paciente. Aunque se desconoce su etiopatogenia, se considera una reacción de tipo inmunológico (consultar ficha técnica de los medicamentos con metamizol).

La AEMPS ha revisado la situación en España con motivo de la notificación reciente al Sistema Español de Farmacovigilancia de casos de agranulocitosis, particularmente en pa-

cientes de origen británico. La AEMPS ha consultado al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano y a expertos clínicos sobre este asunto.

La información de los casos notificados en España indica que su número se ha incrementado en los últimos años de forma paralela al aumento del consumo de este analgésico. Sin embargo, los datos disponibles no posibilitan el cálculo de la incidencia de aparición y es probable que exista una importante infranotificación al ser una reacción adversa conocida. Los datos confirman también el mayor riesgo en pacientes de edad avanzada, algo ya conocido. Aunque esta reacción adversa puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, en más de la mitad de los casos notificados en los que se dispone información, la duración del mismo fue superior a una semana.

El uso de metamizol en España, en base a los datos de prescripción con cargo a recetas del Sistema Nacional de Salud se ha duplicado en los últimos 10 años, siendo el aumento más acusado en los 5 últimos (a modo de ejem-

plo en 2013 y 2017 se dispensaron en este ámbito 14,6 y 22,8 millones de envases de cápsulas respectivamente). Los datos procedentes de la base de datos BIFAP (Base de datos para Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria; más información en: <http://www.bifap.org>) corroboran también un incremento de la prevalencia de uso de metamizol, con un mayor uso en pacientes de edad avanzada.

Aunque se ha discutido desde hace años sobre una mayor susceptibilidad para la agranulocitosis en la población del norte de Europa (2-4) y se han estudiado ciertos factores genéticos (5), con la información disponible no se puede ni descartar ni confirmar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas específicas (6).

En base a los datos de consumo de metamizol y los casos de agranulocitosis notificados, la AEMPS recuerda que estos medicamentos están catalogados como medicamentos de prescripción y recomienda a los profesionales sanitarios:

- Utilizar metamizol solo para tratamientos de corta duración (7 días como máximo), dentro de sus indicaciones autorizadas y a las dosis mínimas eficaces.
- Si es necesario un tratamiento más prolongado, realizar controles hematológicos periódicos, incluyendo fórmula leucocitaria.
- Durante el tratamiento, vigilar la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis (por ejemplo: malestar general, infección, fiebre persistente, dolor de garganta, cambios dolorosos en la mucosa de la boca o nariz, hematomas, sangrado, palidez o deterioro inesperado en el estado general), informando a los pacientes que, en tal caso, suspendan el tratamiento.
- Antes de prescribir metamizol, realizar una anamnesis detallada para evitar su uso en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad o hematológicas a metamizol, pacientes con tratamiento inmunosupresor o con medicamentos que pueden producir agranulocitosis.
- Adoptar especial precaución en caso de pacientes de edad avanzada.
- No utilizar metamizol en pacientes en los no sea posible realizar controles (p. ej. población flotante).

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, pudiéndose también notificar mediante el formulario electrónico disponible en www.notificaRAM.es.

REFERENCIAS

1. Ibañez L et al. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). Eur J Clin Pharmacol 2005; 60: 821–829.
2. Metamizole- Analysis of Swedish adverse reaction. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2002, No. 03. (Accesible en <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4942e/3.2.html>).
3. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 265–74.
4. Bäckström M et al, Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and Risk estimates of agranulocytosis. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2002; 11: 239-245.
5. Vlahov V, Bacracheva N, Tontcheva D, et al. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. Pharmacogenetics 1996; 6:67-72.
6. Shah R. Metamizole (dypirone)-induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity? J Clin Pharm Ther 2018;00:1-5. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12768>.

Precauciones con tramadol

Basado en la revisión de los datos disponibles de bibliografía y teniendo en cuenta las aportaciones proporcionadas por el Grupo de Trabajo de Farmacogenómica y el Comité Pediátrico, el PRAC recomienda añadir una advertencia clara sobre el metabolismo del tramadol a través del CYP2D6, así como sobre su uso en niños en un contexto postoperatorio y con deterioro de la función respiratoria.

Metabolizadores ultrarrápidos: tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Se debe tener en cuenta que aquellos pacientes que sean metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6, tienen riesgo de desarrollar toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta

de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

Uso postoperatorio en niños: En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria.

Niños con deterioro de la función respiratoria: No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respirato-

rias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, traumatismo múltiple o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

Tolerancia y dependencia: puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Uso de tramadol durante la lactancia materna: tramadol se excreta en la leche materna. Los datos disponibles han llevado a la recomendación de que no debe utilizarse tramadol durante la lactancia o, como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.



“La utilización de biosimilares contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario público”.

▼ **Truberzi (eluxadolina): riesgo de pancreatitis y espasmo del esfínter de Oddi**

Truberzi (eluxadolina) está autorizado para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con diarrea en adultos. Se han notificado casos de pancreatitis, en ocasiones con desenlace mortal, y espasmo del esfínter de Oddi en pacientes tratados con eluxadolina. La mayoría de los casos de pancreatitis se presentaron en pacientes sin vesícula biliar y durante la semana posterior al inicio del tratamiento.

Se recuerda que entre las **contraindicaciones** de eluxadolina se encuentran las siguientes:

- Abuso de alcohol.
- Obstrucción del árbol biliar y/o del conducto pancreático (por ejemplo, cálculos biliares, tumor o divertículo

duodenal periampular) o enfermedad o disfunción del esfínter de Oddi, conocidas o ante la sospecha de su existencia.

- Pacientes sin vesícula biliar (por ejemplo, por colecistectomía o agenesia).
- Antecedentes de pancreatitis o enfermedades estructurales del páncreas, conocidas o ante la sospecha de su existencia, incluida obstrucción del conducto pancreático.

Los médicos deberán:

- **Confirmar los antecedentes clínicos del paciente antes de prescribir eluxadolina.**

- **Informar a los pacientes sobre los síntomas indicativos de pancreatitis y espasmo del esfínter de Oddi y recomendarles que suspendan el tratamiento y busquen atención médica en caso de experimentarlos.**
- **Indicar a los pacientes que eviten el consumo de alcohol.**
- **Monitorizar a los pacientes para detectar la aparición de dolor abdominal o su agravamiento.**
- **Suspender el tratamiento con eluxadolina si aparecen síntomas de pancreatitis.**

Hiperalgnesia por fentanilo (vía transmucosa oral)

Durante la última revisión de seguridad de fentanilo (Pecfent), se notificaron 16 casos de hiperalgnesia. También se han descrito otros casos en la literatura científica y en los ensayos clínicos. La hiperalgnesia inducida por opioides es un estado de sensibilización nociceptiva a los opioides, que se caracteriza por una respuesta paradójica y el aumento del dolor tras la administración de opioides. Es un fenómeno bien conocido relacionado con los opioides

y podría explicar la pérdida de eficacia. Este estado se debe distinguir de la tolerancia a los opioides y de la progresión de la enfermedad subyacente.

Como ocurre con otros opioides, en caso de un control del dolor insuficiente en respuesta a un aumento de la dosis de fentanilo, se debe considerar la posibilidad de hiperalgnesia inducida por opioides. Puede estar indicada la reducción de la dosis de fentanilo o la

suspensión o revisión del tratamiento con fentanilo.

Los opioides pueden influir en los ejes hipotálamo-hipofisario-suprarrenal o gonadal. Entre los cambios observados están el aumento de prolactina sérica y la disminución del cortisol y la testosterona plasmáticos. Puede haber signos y síntomas clínicos manifiestos como consecuencia de estos cambios hormonales.

Riesgo de teratogenicidad con diclofenaco/misoprostol

A partir de un estudio en relación con el efecto de la exposición a misoprostol al inicio del embarazo y en vista de los datos de seguridad sobre la combinación diclofenaco/misoprostol que han sido presentados por el laboratorio titular, se ha considerado necesario actualizar la información del producto para incluir el riesgo de teratogenicidad.

El misoprostol induce contracciones uterinas y está relacionado con casos de aborto, nacimientos prematuros, muerte fetal y malformaciones fetales. Se ha notificado un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de malformaciones en los embarazos expuestos a misoprostol durante el primer trimestre, en comparación con una incidencia del

2% en el grupo control. En particular, la exposición prenatal a misoprostol se ha relacionado con el síndrome de Moebius, el síndrome de bridas amnióticas y con el desarrollo de diversas anomalías del sistema nervioso central. Se han observado otras alteraciones incluida la artrogriposis. Por consiguiente:

- o **Se debe informar a las mujeres sobre el riesgo de teratogenicidad.**
- o **Si la paciente deseara continuar con su embarazo después de la exposición intrauterina a misoprostol, se realizará un estrecho seguimiento ecográfico del embarazo, prestando especial**

atención a las extremidades y la cabeza del feto.

Asimismo, se ha considerado importante reflejar los posibles riesgos asociados a la exposición a diclofenaco en mujeres embarazadas en consonancia con lo previamente establecido para el ácido acetilsalicílico y los AINES.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar negativamente al embarazo y/o el desarrollo embrionario/fetal. Los datos de estudios epidemiológicos indican un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardíaca y gastroquiasis tras el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al inicio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación

cardiovascular se incrementó de menos del 1% hasta el 1,5%, aproximadamente. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas da lugar a un aumento de la pérdida antes y después de la implantación y de la mortalidad embrionofetal. Además, se ha notificado en animales, a los que se les ha administrado un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico, un aumento en la incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar) y a alteración renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidramnios. Por su parte pueden exponer tanto a la madre como al recién nacido a posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que se puede producir incluso a dosis muy bajas y a inhibición de las contracciones uterinas que da lugar a un parto retrasado o prolongado.

A las mujeres en edad fértil, antes de iniciar tratamiento con diclofenaco/misoprostol, se les debe informar acerca del riesgo de teratogenicidad. El tratamiento no se deberá iniciar hasta que se excluya el embarazo, y las mujeres hayan recibido información completa sobre la importancia de una anticoncepción adecuada durante el tratamiento. La administración de diclofenaco/misoprostol está contraindicada en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos por lo que si se sospecha un embarazo, se deberá interrumpir el tratamiento de inmediato.

Azitromicina: aumento de la tasa de recaídas de neoplasias hematológicas y mortalidad en pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas

Un ensayo clínico que investigaba el uso prolongado de azitromicina para prevenir el síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) en pacientes que habían sido sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) debido a una neoplasia hematológica, ha sido interrumpido prematuramente tras observarse

un aumento del riesgo de recaídas en pacientes que recibían azitromicina en comparación con aquellos que recibían placebo (1).

Aunque no ha podido identificarse el mecanismo exacto, y a pesar de la ausencia de otros datos que las corroboren, los resultados de este ensayo clínico se consideran lo suficientemen-

te sólidos como para asumir que la exposición prolongada a azitromicina después de un TCMH (uso fuera de indicación) puede estar relacionada con un mayor riesgo de recaída de neoplasias hematológicas.

La azitromicina no está autorizada para la profilaxis del SBO en pacientes sometidos a TCMH.

REFERENCIAS

1. Bergeron A et al. Effect of Azithromycin on Airflow Decline-Free Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: The ALLOZITHRO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Aug 8;318(6):557-566.

Denosumab (▼ Xgeva): riesgo de nuevas neoplasias primarias

Durante el análisis agrupado de cuatro ensayos de fase III realizados en pacientes con neoplasias avanzadas y afectación ósea, se observó una mayor frecuencia en el desarrollo de nuevas neoplasias primarias en los pacientes tratados con Xgeva® (denosumab 120 mg una vez al mes) en comparación

con los pacientes tratados con ácido zoledrónico (4 mg una vez al mes) durante las fases de tratamiento primario doble ciego de estos ensayos.

La incidencia acumulada de nuevas neoplasias primarias al año fue del 1,1% en los pacientes tratados con denosumab en comparación con el 0,6%

en los pacientes tratados con ácido zoledrónico.

No se observó ningún patrón que pueda relacionar el tratamiento con tipos de cáncer específicos o con neoplasias concretas.



“Varios organismos internacionales recomiendan la genotipación para CYP2C19 antes de empezar el tratamiento con clopidogrel en la práctica clínica diaria”.

Apixaban y edoxaban: interacción con antidepresivos y aumento del riesgo de sangrado

Se ha observado una interacción farmacodinámica entre los anticoagulantes orales directos, apixaban y edoxaban y los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) que conduce a un aumento del riesgo de sangrado.

Es conocido el riesgo de sangrado que presentan los antidepresivos mediante diferentes mecanismos de acción incluyendo alteración de la agregación plaquetaria, disminución de los niveles de serotonina en las plaquetas y reducción del número de plaquetas.

Tras una revisión de la literatura publicada, los casos notificados y la plausibilidad biológica, se ha concluido que la administración concomitante de estos fármacos es posible que provoque un efecto aditivo del riesgo de hemorragia. Por tanto, la administración conjunta debe emplearse con precaución.

Lenalidomida y leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes que recibían lenalidomida. Estos pacientes generalmente recibían lenalidomida en combinación con dexametasona o habían recibido tratamiento previo con otra quimioterapia inmunosupresora. Los casos se diagnosticaron varios meses e incluso varios años después de empezar el tratamiento con lenalidomida.

Como parte del diagnóstico diferencial de alteraciones del SNC, se debe

monitorizar a los pacientes regularmente para identificar cualquier signo o síntoma neurológico nuevo o el empeoramiento de los ya existentes que puedan sugerir la presencia de LMP. El diagnóstico de LMP debe basarse en un examen neurológico, resonancia magnética cerebral (RNM) y análisis de fluido cerebroespinal para detectar el virus John Cunningham (virus JC). Un resultado negativo del virus JC no descarta la posibilidad de LMP.

Si se sospecha un diagnóstico de LMP, se debe interrumpir el tratamien-

to con lenalidomida y si se confirma el diagnóstico no se volverá a administrar el medicamento al paciente.

Asimismo, se informará a la pareja o al cuidador del paciente acerca de su tratamiento y los síntomas sugerentes de LMP (alteraciones de la visión, dificultad en el habla, debilidad en extremidades, dificultad para caminar o en el equilibrio, entumecimiento, pérdida de sensibilidad, pérdida de memoria o confusión).

ERRORES DE MEDICACION

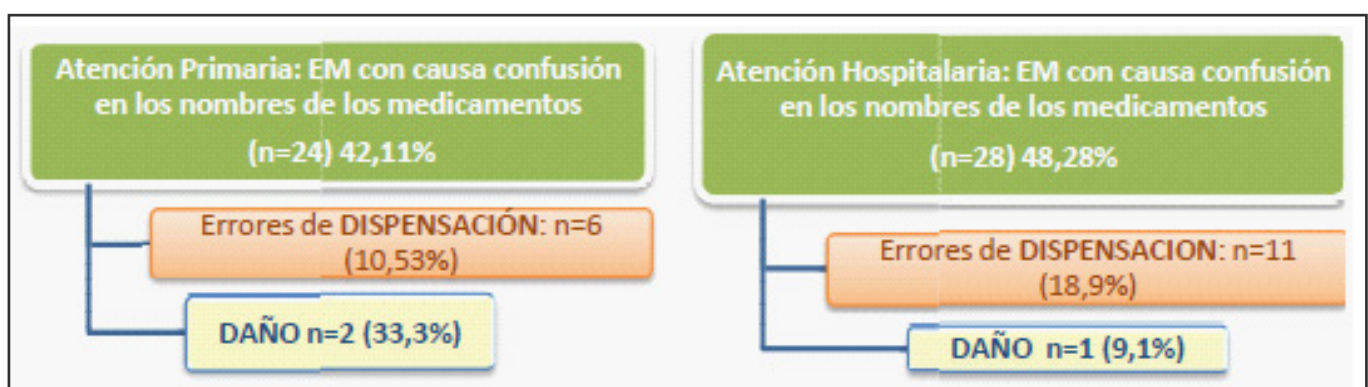
Errores de medicación originados en la dispensación

Características del error

Desde el Portal de Uso Seguro de Medicamentos, hemos tenido conocimiento, desde el 1 de enero al 20 de febrero de 2018, de 52 errores de me-

dicación (EM) procedentes de los ámbitos de atención primaria (AP) y especializada (AH), que han tenido como causa la confusión en los medicamentos. En 17 ocasiones el origen del error fue la dispensación y en 3 de estos

casos hubo consecuencias de daño en el paciente. La distribución y los medicamentos incluidos en algunos de los casos, se muestra a continuación:



Atención Primaria	
Prescripción	Dispensación (EM)
PERINDOPRIL 4 mg comp.	PERINDOPRIL/INDAPAMIDA 4 mg/1,25 mg comp.
ACETILCISTEINA 200mg	ACICLOVIR 200 mg
DILTIAZEM 120 mg retard	DILTIWAX 120 mg retard y ANGIODROX 120

Atención Hospitalaria	
Prescripción	Dispensación (EM)
TRANDATE 200 mg 30 comp.	TRANGOREX 200 mg 30 comp.
DEXCLORFENIRAMINA MALEATO COMBINO PHARM 5 mg/ml	DIGOXINA KERN PHARMA 0,25 mg/ml 5 ampol 2 ml
CEFAZOLINA SALA 2 g polvo	CEFTAZIDIMA SALA 2 g
LEVETIRACETAM SANDOZ 500 mg	LEVOFLOXACINO NORMON 500 MG
PREVENAR 13 suspensión inyectable	PNEUMOVAX 23 vial, 1 vial de 0,5 ml

A continuación se recoge uno de los casos con consecuencias de daño al paciente:

Paciente al que se le prescribe Diltiazem 120 mg retard, y al renovar tratamiento se le dispensa Diltiwax® y Angiodrox® (ambos con p.a. diltiazem hidrocloreuro). El paciente se administró 2 o 3 comprimidos del mismo principio activo y como consecuencia presentó hipotensión arterial y mareo.

Recomendaciones

- ▶ Realizar un doble chequeo durante el proceso de dispensación tanto en las oficinas de farmacia como en los Servicios de farmacia de hospital, para evitar confusiones.
- ▶ Difundir y consultar la lista de nombres similares de medicamentos que se prestan a confusión (disponible en: http://www.ismp-espana.org/nombres/listado/nombres_confusos; actualizada a 31 de diciembre de 2017).
- ▶ Utilizar la técnica de “letras mayúsculas resaltadas” (tall man lettering) siempre que sea posible.
- ▶ En los Hospitales evitar, en la medida de lo posible, que coexistan medicamentos con nombres similares.

Morfina, midazolam y haloperidol

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de un error de medicación originado en la etapa de la administración por profesionales sanitarios con los medicamentos MORFINA 10 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE, MIDAZOLAM 15 mg/3 ml SOLUCIÓN INYECTABLE y HALOPERIDOL 5 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE para administrar por infusión continua por vía subcutánea. El error tuvo como causa los problemas en la interpretación de las dosis prescritas al no figurar de forma explícita la relación mg/tiempo.

El caso fue el siguiente:

En el informe de alta del hospital aparecen dosis total de carga de MORFINA, MIDAZOLAM Y HALOPERIDOL cargadas para 5 días expresadas como:

"Morfina 1% amp 1 ml (MORFINA) 18 mg + MIDAZOLAM 15 mg/3 ml amp (MIDAZOLAM) 12 mg + HALOPERIDOL 5 mg/ml (HALOPERIDOL) 6 mg T° de perfusión: 5 días en infusor sc Continua en 24 horas". Por error se interpretó como: dosis diaria total de MORFINA 18 mg, MIDAZOLAM 12 mg y HALOPERIDOL 6 mg, cuando debía haberse interpretado como: dosis diaria total de morfina: 3,6 mg, MIDAZOLAM 2,4 mg y HALOPERIDOL 1,2 mg.

El resultado fue que se cargó el infusor con una dosis 5 veces más alta de la anterior. Consecuencias: la paciente comenzó con síntomas de sedación por lo que fue derivada al hospital donde se revertió el efecto mediante la aplicación de los antídotos correspondientes.

Los problemas en la interpretación de la prescripción siguen siendo una causa de errores de medicación con consecuencias de daño en el paciente. Durante este año y hasta el 11 de abril se han notificado 1.458 errores de medicación de los que en un 8,3% (n=121) se han producido por esta causa y de ellos un 6,6% (n=8) han tenido consecuencias de daño en el paciente.

Recomendaciones:

- ▶ La expresión de las dosis de los medicamentos para administrar mediante infusor, deben figurar siempre de manera que no induzca a error al destinatario.

Dado que las características de los infusores son muy diversas (en volumen total de carga, flujo, duración fija o ajustable...), la variabilidad de expresiones en la prescripción, puede ser causa de errores de medicación al ajustar las dosis o al renovar la prescripción en un infusor diferente. La estandarización en la expresión de las dosis es una práctica que puede ayudar a evitarlos.

- ▶ Las dosis deben indicar, expresamente, los mg al día de cada medicamento y la duración (días) del infusor, así como las dosis de rescate oportunas para cada medicamento.

- ▶ Se deben tener en cuenta las Recomendaciones de estandarización de abreviaturas, símbolos y expresiones utilizados en la prescripción y administración de medicamentos de la Comunidad de Madrid (Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017661.pdf>).
- ▶ Los profesionales sanitarios deben asegurarse de que los pacientes y cuidadores conocen los signos y síntomas de la sobredosificación por morfina para que, si aparecen, soliciten atención médica inmediata.

Medicamentos de uso hospitalario

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria de un error de medicación por omisión de tratamiento de un medicamento de uso hospitalario, debido al desconocimiento, por parte del paciente, de que debía de recoger el medicamento en el Hospital para poder ser administrado posteriormente. Como consecuencia se ha producido un daño temporal que ha requerido intervención médica en el paciente.

El caso fue el siguiente:

Paciente, mayor de 65 años, que fue dado de alta por el Servicio de Digestivo iniciando tratamiento con el medicamento de uso hospitalario EPO 4000 UI, los jueves (Hb=8,1). En el hospital le administran la primera dosis de EPO 4.000 UI y le suministran la siguiente dosis (para el jueves próximo), pero, por error, no le informan que debe recoger las siguientes dosis del medicamento en la farmacia del hospital, al ser un medicamento de uso hospitalario. El paciente no recoge el medicamento para las sucesivas dosis.

Como consecuencia, a los dos meses, el paciente acude a urgencias con síntomas de disnea, palidez y astenia. En cardiología se indica clínica compatible con síndrome anémico, descartado angina. En Urgencias se le administra EPO 4.000 UI y EPO 10.000 UI indicando revisión en nefrología en 4 días.

Recomendaciones

- ▶ Incluir en la historia clínica del paciente el tipo de tratamiento que ha sido instaurado, incluyendo expresamente que es un medicamento de uso hospitalario.
- ▶ Incluir por escrito, en el informe de alta, el tipo de tratamiento

que le ha sido instaurado al paciente, incluyendo expresamente que es un medicamento de uso hospitalario y dónde tiene que recogerlo (en el Servicio de Farmacia del Hospital).

- ▶ Informar verbalmente al paciente el tratamiento que le han prescrito, indicándole que debe

recogerlo en el Servicio de Farmacia del Hospital.

- ▶ Identificar los medicamentos de uso hospitalario en el programa de prescripción para que los profesionales sanitarios lo identifiquen en el momento.



"Una receta con errores o datos incompletos no es válida y no será aceptada en la oficina de farmacia".

SEGURIDAD DEL PACIENTE

Compromiso por la calidad de las sociedades científicas en España

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

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

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

Se pueden consultar todas las recomendaciones de "no hacer" basadas en la evidencia científica en la página web: http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sccc.htm

Sociedad Española de Neurología

RECOMIENDA

1. No repetir estudios de neuroimagen (RM y/o TAC) reiteradamente en pacientes con cefalea primaria (migraña y cefalea tensional) sin cambios en el perfil de la misma.
2. No repetir de forma rutinaria electroencefalogramas en el paciente epiléptico controlado (sin cambios en el perfil de las crisis) salvo que se quiera retirar la medicación.
3. No usar fármacos con potenciales efectos secundarios extrapiramidales (antieméticos, antivertiginosos, procinéticos) en pacientes con enfermedad de Parkinson.
4. No usar anticoagulantes de forma rutinaria en el tratamiento del ictus agudo.
5. En pacientes con esclerosis múltiple no usar tratamiento con corticoesteroides de larga duración.

Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral

RECOMIENDA

1. No usar dietas nutricionalmente restrictivas a los pacientes hospitalizados si no es estrictamente necesario.
2. No usar nutrición parenteral en pacientes en los que el aparato digestivo funciona adecuadamente y es accesible por vía oral o enteral.
3. No retrasar más de 48 horas el inicio de Nutrición Enteral en pacientes críticos estables hemodinámicamente en que no haya expectativa de ingesta oral en 3-5 días.
4. No usar suplementos de vitamina B6, vitamina B12, ácido fólico en personas con demencia para la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo cuando no hay ninguna indicación o deficiencia.
5. No utilizar dietas enterales enriquecidas con arginina en pacientes con sepsis grave (shock o fracaso multiorgánico).



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. Gina Paola Mejia, Dr. Daniel Romero Palacián, Dra. María José Hernández Martínez, Dra. Diana María Campodónico, Dr. Francisco Abad Santos, Dra. Dolores Ochoa Mazarro)

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

ginapaola.mejia@salud.madrid.org; danielrafael.romero@salud.madrid.org; diana.campodonico@salud.madrid.org; mhmartinez@salud.madrid.org; francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org