



.. ÍNDICE ..

EDITORIAL

- Dos mil trasplantes de progenitores hematopoyéticos.

ARTICULO

- Fármacos tricíclicos y tetracíclicos: farmacología, administración y efectos secundarios.

INVESTIGACIÓN

- El impacto de la investigación en el tiempo de hospitalización en hospitales públicos españoles

COMISIÓN DE INFECCIONES, PROFILAXIS Y POLÍTICA ANTIBIÓTICA:

- El Consejo Interterritorial aprueba el Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos 2019-2021

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

- Empleo de inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos.

FARMACOVIGILANCIA

- Informe de Farmacovigilancia Hospitalaria 2018
- Carbimazol (Neo-tomizol®) y tiamazol (Tirodril®): pancreatitis aguda y anticoncepción
- Darunavir/cobicistat: fracaso y transmisión de infección VIH de madre a hijo
- Fluoroquinolonas: aneurisma y disección aórticos
- Lamotrigina: alteración arritmogénica y linfocitosis
- Tapentadol: convulsiones y síndrome serotoninérgico
- Ticagrelor: suspensión antes de cirugía
- Interacción potencialmente mortal entre brivudina (Nervinex®) y fluoropirimidinas
- Amantadina: control de impulsos y problemas visuales

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Errores de medicación por posibles problemas de calidad
- Clexane en una mujer lactante
- Diazepam y tramadol

SEGURIDAD DEL PACIENTE

CASOS FARMACOTERÁPICOS

► *Fármacos tricíclicos y tetracíclicos: farmacología, administración y efectos secundarios*

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





EDITORIAL

Dos mil trasplantes de progenitores hematopoyéticos

El pasado día de San Valentín, el Servicio de Hematología se vistió de fiesta para celebrar por todo lo alto los 2000 trasplantes de progenitores hematopoyéticos. Calculé que éramos más de 500 los asistentes al estupendo acto conmemorativo, en un gran salón del Hotel Eurobuilding. El acto tuvo como protagonistas a excelentes profesionales del mundo de los trasplantes: el doctor José María Fernández-Rañada, fundador del Servicio de Hematología; el doctor Rafael Matesanz, expresidente de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT); el doctor Jorge Gayoso, responsable técnico del Plan Nacional de Médula Ósea; el doctor Carlos Solano, Hospital Clínico de Valencia, presidente del Grupo Español de Trasplantes Hematopoyéticos (GETH); el doctor Enric Carreras, director del Registro Español de Donantes de Médula Ósea (REDMO). Cerró el acto el Consejero de Sanidad doctor Enrique Ruiz-Escudero.

Con unas breves y sentidas palabras, presentó el acto el doctor Adrián Alegre, jefe del Servicio, al que siguieron otras 15 intervenciones. Creo que la más interesante estuvieron a cargo de 6 pacientes, cuyos testimonios optimistas nos hicieron sonreír y emocionarnos. En su testimonio, el periodista Vicente Zabala, que había sobrevivido 25 años a su trasplante, resumió sus vivencias con una bonita frase: "la gratitud es la justicia del corazón". Otra paciente, Nieves Cuenca, que coordina la Fundación Leucemia y Linfoma, que creara el doctor Fernández Rañada, resaltó la situación anímica en que se encuentra un paciente trasplantado, con una cita del japonés Haruki Murakami: "cuando salgas de la tormenta ya no serás la misma persona". Me sorprendió la confluencia de pareceres de los pacientes en torno a la figura de la profesora Ángela Figuera que yo resumo así: con su buen hacer médico, su dedicación, y su clara sonrisa, la doctora Figuera (o Yela, como se la conoce en La Princesa) ofrece a sus pacientes una tabla de salvación y de esperanza.

Asistí con curiosidad al acto de celebración de los 2000 trasplantes de progenitores hematopoyéticos por dos razones: una porque me siento muy vinculado al Hospital Universitario de La Princesa, en el que trabajé 20 años en el área de la Farmacología Clínica; la otra, porque gracias al abordaje rigurosamente científico y altamente profesional de las leucemias, que se hace en el Servicio de Hematología de esta Casa, he sobrevivido 15 años al autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas que se me practicó hace 15 años.

Pero hay un aspecto adicional, quizás tan importante como la práctica del oficio de médico basado en la ciencia, y es la atención al paciente como persona. En esto los médicos y las enfermeras del Servicio de Hematología son maestros. Cuando en las semanas iniciales de mi leucemia me encontraba en la habitación de aislamiento 603, recuerdo el bien que me hacía la visita de la doctora Figuera o del doctor Juan Luis Steegmann. Juan Luis se sentaba en una silla y, sin prisa, me hablaba de los nuevos tratamientos y de los ensayos clínicos con nuevos fármacos en los que participaba. Juan Luis siguió "vigilando mi enfermedad" desde entonces; por si acaso.

Recuerdo que cuando recibí los primeros ciclos de quimioterapia, Yela vino a la habitación a comunicarme con explosiva alegría que las células blásticas estaban disminuyendo vertiginosamente en mi sangre. En el transcurso de los agresivos procedimientos previos al trasplante, que me practicó el doctor Adrián Alegre el 28 de mayo de 2004, la irradiación corporal total, la quimioterapia más agresiva para intentar suprimir hasta la última célula cancerosa, la nutrición parenteral, las infecciones, las náuseas o la mucositis orofaríngea, confesaba a Yela que tiraba la toalla, pues creía que no podría superar todo aquel cúmulo de fracasos orgánicos. Pero estaba allí para infundirme ánimos y recordarme, como lo hizo el doctor Fernández-Rañada el primer día de mi reclusión en la habitación 603, que ese camino tortuoso había que pasarlo pero que, en su experiencia con mi tipo de leucemia linfoblástica aguda, la curación era posible y previsible. Parecía como si Yela se hubiera tomado como cosa suya vencer a mi enfermedad. Imagino que no sería solo la mía, sino la de todos sus pacientes, como atestiguaron los 6 pacientes que contaron su experiencia en el soberbio acto del Eurobuilding el pasado 14 de febrero. Durante mis numerosas estancias en la planta sexta del Servicio de Hematología Yela fue para mí como un ángel protector. Nunca olvidaré su abierta sonrisa cuando venía a la habitación 603

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

Mª 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 Manzaneros 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

IMPRISE: 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=1354549094969&language=es&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPage%2FHPRI_contenidoFinal

con buenas noticias. Como homenaje a Yela y a todos los profesionales de La Princesa, me permito recoger aquí una estupenda poesía de su tía, la poetisa Ángela Figuera, titulada "Cuando nace un hombre":

*Quando nace un hombre
siempre es amanecer, aunque en la
alcoba*

la noche pinte negros cristales.

*Quando nace un hombre
hay un olor a pan recién cocido
por los pasillos de la casa;
en las paredes, los paisajes
huelan a mar y a hierba fresca
y los abuelos del retrato
vuelven la cara y se sonríen.*

*Quando nace un hombre
florecen rosas imprevistas
en el jarrón de la consola
y aquellos pájaros bordados
en los cojines de las salas
silban y cantan como locos.*

*Quando nace un hombre
todos los muertos de su sangre
llegan a verle y se comprueban
en el contorno de su boca.*

Quando nace un hombre

*hay una estrella detenida
al mismo borde del tejado
y en un lejano monte o risco
brota un hilillo de agua nueva.*

*Quando nace un hombre
todas las madres de este mundo
sienten calor en su regazo
y hasta los labios de las vírgenes
llega un sabor a miel y a beso.*

*Quando nace un hombre
de los varones brotan chispas,
los viejos ponen ojos graves
y los muchachos atestiguan
el fuego alegre de sus venas.*

*Quando nace un hombre
todos tenemos un hermano.*

Pero si la poesía es emocionante, más aún son los comentarios que Yela hace acerca de su tía y su poesía, en el II volumen del Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM:

"Mi tía Ángela era una mujer muy inteligente, extraordinariamente sensible y culta. Tras el horror de la guerra, siendo consciente de la suerte de que todos ellos sobrevivieron, prefirió no exilarse, y vivir en la grisura de la España de la posguerra para disfrutar

de su intimidad familiar, del amor por su marido Julio, de ver crecer a su hijo Juan Ramón, cuidar de sus hermanos pequeños y enseñar en diversos institutos de provincias, disfrutando de la paz y la belleza del campo, sobre todo en Soria, donde escribió hermosísimos poemas que conmueven por la manera de destacar la hondura de sentimientos que conlleva una vida sencilla, si se aprecia y disfruta como ella supo hacer.

Para mí, es uno de los cantos más bellos y profundos que he leído nunca a la maternidad y el milagro de producir una nueva vida.

Yo, que llevo su mismo nombre, Ángela, y que he dado a luz a dos hijas, reconozco con asombro ese sentimiento que sentí en todo mi cuerpo, el aire, la luz, los objetos, los sonidos... esa misma alegría universal que ilumina todo lo que te rodea cuando ves en tu regazo el rostro de tu pequeño hijo.

No se puede expresar mejor, con más sentimiento y veracidad esa explosión de vida".

Antonio G. GARCÍA
Catedrático Emérito
Universidad Autónoma de Madrid

ARTÍCULO

Fármacos tricíclicos y tetracíclicos: farmacología, administración y efectos secundarios

María PARDO CORRAL

Residente de segundo año del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario de La Princesa

En 1958, se describía que imipramina era particularmente efectiva para la depresión melancólica, marcada por síntomas como enlentecimiento psicomotor, anergia, disforia, desesperanza y variaciones circadianas. Otros muchos antidepresivos fueron posteriormente desarrollados, incluyendo los tricíclicos como amitriptilina, clomipramina, desipramina, nortriptilina que son los más conocidos, así como el antidepresivo tetracíclico maprotilina. Estos compuestos cíclicos llegaron a ser la primera línea de tratamiento para la depresión durante los 30 años posteriores, hasta que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina fueron introducidos.

Además de la depresión, sirven para tratar otros trastornos psiquiátricos como los ataques de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de estrés postraumático, bulimia nerviosa y para dejar de fumar y además estados dolorosos crónicos como la cefalea diaria crónica y el dolor neuropático.

Hay 10 medicamentos tricíclicos y relacionados disponibles en los EE. UU : amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina y trimipramina, así como el antidepresivo tetracíclico maprotilina. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición la recaptación de serotonina y noradrenalina,. Se cree que estos efectos median el beneficio terapéutico

Los tricíclicos se absorben en el intestino delgado y experimentan un metabolismo hepático de primer paso en el hígado. Se unen ampliamente a las proteínas y se distribuyen ampliamente en todo el cuerpo. El metabolismo y la eliminación se producen principalmente en el hígado. Muchos de los metabolitos tricíclicos tienen actividad antidepresiva.

¿Cómo prescribirlos?

La elección del tricíclico a menudo se basa en el perfil de efectos secundarios, siendo nortriptilina y desipramina los mejor tolerados.

Se sugiere empezar con una dosis baja para evitar efectos secundarios e ir aumentándola. La dosis inicial y la

dosis objetivo puede variar dependiendo de factores como el índice de masa corporal, lo rápido que sea metabolizado el fármaco y los efectos secundarios. Además de encontrar la dosis correcta, que generalmente involucra prueba y error, es importante prescribir los antidepresivos durante suficiente tiempo (de 6 a 12 semanas) para determinar si la medicación alivia los síntomas.

Para pacientes depresivos, dosis más bajas pueden ser efectivas. Un metaanálisis de 14 ensayos aleatorios comparó dosis bajas (100 mg al día o menos de amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina o trimipramina) con placebo en 807 pacientes durante 6-8 semanas. La respuesta (reducción de síntomas basales mayor o igual al 50%) se produjo con más frecuencia con dosis bajas de tricíclicos que con placebo. Sin embargo, los pacientes depresivos obtienen mayor beneficio con dosis más altas del fármaco. Las dosis más altas pueden servir para optimizar la concentración sérica del fármaco.

La relación entre los niveles en plasma y la respuesta ha sido demostrada para algunos antidepresivos administrados a pacientes con depresiones mayores unipolares. Los niveles en suero pueden usarse para estabilizar la dosis apropiada, especialmente en metabolizadores rápidos y lentos. Metabolizadores rápidos pueden presentar ausencia de respuesta con dosis altas y la lenta intolerancia con dosis bajas. Los niveles también pueden ayudar a evaluar la adherencia.

La respuesta es menos probable que ocurra con concentraciones en suero por debajo del límite inferior en el rango de referencia y la tolerabilidad decrece con concentraciones por encima del límite superior en el rango de

referencia. Además, concentraciones por encima del límite superior es poco probable que mejore la respuesta terapéutica. Los niveles plasmáticos se deben extraer después de que el medicamento haya alcanzado un nivel estable, que es al menos 5 días después de cambiar de dosis, probablemente más largo en los ancianos. Debe ser extraído unas 12 horas después de la última dosis.

Los niveles en suero pueden guiar el tratamiento en pacientes con depresión mayor no tan graves y ambulatorios, pero no hay una clara evidencia de que la misma relación exista entre los niveles en plasma y la respuesta en dichos pacientes.

Encontrar la dosis correcta implica un proceso de prueba y error. Se recomienda comenzar con una dosis baja para evitar efectos secundarios y aumentar la dosis lentamente. Los pacientes que no responden a dosis bajas o medias pueden beneficiarse de dosis altas. Los pacientes que se recuperan de un episodio agudo de depresión mayor deben recibir un tratamiento de mantenimiento con la dosis completa que resolvió con éxito el episodio, en lugar de una dosis más baja.

La vida media de eliminación de los tricíclicos y los fármacos relacionados es de aproximadamente 24 horas. La dosis completa de un antidepresivo cíclico se toma generalmente una vez al día, generalmente a la hora de acostarse debido a los efectos secundarios sedantes.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios de los antidepresivos cíclicos incluyen efectos cardíacos, efectos anticolinérgicos, efectos antihistamínicos, disminución del umbral de convulsiones, disfunción sexual, diaforesis y temblor. Estos me-

dicamentos son peligrosos en casos de sobredosis por pacientes suicidas.

Los antidepresivos cíclicos se han asociado con bloqueo cardíaco, arritmias ventriculares y muerte súbita. Antes de iniciar el tratamiento con cualquiera de los antidepresivos cíclicos, los pacientes deben someterse a una prueba de detección de enfermedad del sistema de conducción cardíaca, lo que excluye el uso de estos medicamentos. Recomendamos que los pacientes mayores de 40 años tengan un ECG de referencia para este propósito. Los pacientes menores de 40 años pueden ser evaluados por la historia en busca de evidencia de enfermedad cardíaca y no requieren un ECG si la historia es negativa.

Monitorización de seguridad

La anamnesis debe incluir preguntas sobre cardiopatías conocidas (incluido el síndrome de QT prolongado congénito o adquirido), síncope, palpitaciones, disnea o dolor en el pecho. Además, los médicos deben preguntar acerca de un historial familiar de enfermedad cardíaca, particularmente muerte súbita, arritmias cardíacas o trastornos de la conducción cardíaca.

Las pruebas de laboratorio de detección de referencia deben incluir potasio sérico. También es recomendable que los pacientes mayores de 40 años tengan un ECG de referencia para este propósito. Los pacientes menores de 40 años pueden ser evaluados por antecedentes de enfermedad cardíaca y no requieren un ECG si el historial es negativo.

También se asociaron con la toxicidad de la médula ósea y el hígado por lo que se recomiendan pruebas complementarias analíticas, aunque estos efectos secundarios sean poco frecuentes.

REFERENCIAS

Artículo adaptado de: Tricyclic and tetracyclic drugs: Pharmacology, administration, and side effects , Michael Hirsch MD, Robert J Birnbaum, MD/PhD, Peter P Roy-Byrne, MD, David Solomon, MD. UpToDate 2019.



"Se entiende por reacción adversa cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento".

INVESTIGACIÓN

El impacto de la investigación en el tiempo de hospitalización en hospitales públicos españoles

Pablo ZUBIAUR PRECIOSO

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa

Introducción

Existe un elevado nivel de evidencia respecto al efecto que tiene la investigación sobre la salud, considerándose un factor determinante. Sin embargo, existe una evidencia limitada sobre cómo puede afectar la investigación desarrollada en hospitales a la salud. En este contexto, la variable “salud” ha sido estudiada de forma indirecta mediante otras variables. Por ejemplo, con frecuencia se evalúa la eficiencia de los hospitales, puesto que se asocia a la mejoría de la calidad asistencial y, en definitiva, a la mejora de la salud del paciente. Para entender el impacto de la investigación en los hospitales sobre la salud, es importante considerar que en dichos centros puede haber líneas de investigación tanto clínica como básica.

Recientemente, García-Romero et al., 2017 evaluaron datos sobre 189 hospitales españoles recogidos en el periodo de 1996 a 2009 con el fin de estimar el efecto causal de la investigación clínica y básica sobre la eficiencia de los hospitales. Los datos procedían de dos bases de datos fusionadas: la primera era la “Estadística de Centros Sanitarios de Atención Especializada” (antiguamente ESCRI), recogida anualmente por el Ministerio de Sanidad español; la segunda era una base de datos recogidos de SCOPUS mediante iMarina. Evaluaron las variaciones en el tiempo de hospitalización (en inglés, length of stay, LOS) tanto en especialidades médicas como en especialidades quirúrgicas en función de la cantidad y calidad de la actividad investigadora de cada hospital.

Metodología

Las variables dependientes que evaluaron fueron LOS_MEDIC y LOS_SURGIC, es decir, el número de días de media que un hospital requiere para tratar a sus pacientes para especialidades médicas y para especialidades quirúrgicas respectivamente. Se calculó dividiendo el número de días totales de estancia entre el número total de pacientes dados de alta.

Las principales variables explicativas evaluadas fueron indicadores bibliométricos tales como el número de artículos, número de citaciones por artículo o el índice SJR (SCOPUS) general, en medicina, especialidades quirúrgicas o investigación básica.

También evaluaron otras variables explicativas, a las que denominaron variables de control. Estas se clasificaron en cinco grupos: características del hospital (número de camas principalmente), recursos humanos (número de cirujanos, enfermeros o residentes por cada cien camas, etc.), recursos diagnósticos (número de imágenes de rayos X por cada cien camas, etc.) recursos económicos (gasto en fármacos por cada cien camas, etc.) y capacidad de absorción (calculada mediante la combinación de los recursos económicos y la capacidad docente, calculada a su vez mediante la combinación entre el número de residentes por cada cien camas y el número de publicaciones científicas. Para estimar el efecto causal real de la investigación sobre LOS y evitar correlaciones espurias, el análisis se llevó a cabo mediante técnicas econométricas. Se remedió el problema de la endogeneidad mediante una especificación parsimoniosa con 51 variables explicativas, variables dummy o el test de causalidad de Granger, entre otras soluciones.

Resultados

La **Tabla 1** ofrece resultados preliminares del estudio, donde se aprecia la relación significativa entre hospitales donde hay producción científica valores menores de LOS. A continuación, se describen las variables principales que determinaron LOS:

En especialidades médicas

El número total de publicaciones en el campo de las especialidades médicas y la calidad de la investigación quirúrgica (es decir, nº de citaciones por artículo en el campo de la cirugía) se correlacionaron negativamente con LOS. Esto confirma, por un lado, que la investigación en el campo de las especialidades médicas conlleva una

reducción de LOS; por otro lado, confirma la interacción entre especialidades quirúrgicas y médicas, sugiriendo que pacientes con determinadas comorbilidades pueden reducir su LOS en el ámbito de una especialidad médica consecuencia de la mejoría de las especialidades quirúrgicas. Por ejemplo, un paciente con una retinopatía puede reducir su LOS en oftalmología (especialidad médica) como consecuencia de una mejoría en las técnicas de cirugía disponibles.

En cuanto a las variables control, no se observó ninguna relación significativa con respecto a las características del hospital; con respecto a los recursos humanos, el nº de médicos por cada 100 camas se correlacionó negativamente con LOS; con respecto a los recursos diagnósticos, la variable con mayor peso fue el número de resonancias magnéticas por cada 100 camas (sin embargo, el número de tomografías por cada 100 camas se correlacionó positivamente con LOS, probablemente porque esta prueba se utiliza en la evaluación inicial de pacientes con lesiones graves); en cuanto a la inversión en el hospital, el gasto en fármacos, gasto en equipamiento quirúrgico y gasto en investigación y desarrollo se correlacionó negativamente con LOS; en cuanto a las variables de evaluación de la capacidad de absorción, la variable “total de publicaciones*residentes por cada 100 camas” se correlacionó negativamente con LOS.

Especialidades quirúrgicas

El número total de publicaciones en el campo de las especialidades quirúrgicas se correlacionó negativamente con LOS, confirmando que la investigación en el campo de las especialidades quirúrgicas conlleva la reducción de LOS.

En cuanto a las variables de control, en este caso se aprecian algunas diferencias con respecto a las especialidades médicas. En primer lugar, en cuanto a las características del hospital, dos variables (nº de camas, nº de admisiones en urgencias) se correla-

cionaron positivamente con LOS. Esto podría deberse a que hospitales de mayor tamaño o presión asistencial admiten también casos clínicos de mayor complejidad, dando lugar a un mayor LOS. En cuanto a los recursos humanos, el nº de médicos por cada 100 camas y el nº de cirujanos por cada 100 camas se correlacionó negativamente con LOS. Sin embargo, el personal de enfermería y personal asistente de enfermería se correlacionó positivamente con LOS, lo que podría deberse al tipo de hospital (hospital de oncología u hospital de enfermedades crónicas). En el caso de los recursos diagnósticos, la variable con mayor peso correlacionada negativamente con LOS fue el número de resonancias magnéticas por cada 100 camas. Al igual que en las especialidades médicas, el número de tomografías se correlacionó positivamente con LOS. En cuanto a la inversión en el hospital, el gasto en investigación y desarrollo se asoció a un menor LOS. Por último, en referencia a las variables de evaluación de la capacidad de absorción, la variable "total de publicaciones*residentes por cada 100 camas" se correlacionó negativamente con LOS como efecto indirecto del gasto en investigación y desarrollo (variable de inversión en el hospital).

Investigación básica vs. investigación clínica

De forma adicional, se evaluó por separado el efecto sobre LOS de la investigación básica y clínica. El volumen de publicaciones en investigación básica y clínica, así como la calidad de las publicaciones clínicas se asociaron a una reducción en LOS en especialidades médicas. En el caso de las

especialidades quirúrgicas, la calidad de la investigación básica así como el número y calidad de publicaciones clínicas se asociaron a una reducción de LOS. Esto confirma que ambas ramas de la investigación son factores determinantes de la eficiencia de un hospital.

Capacidad de absorción

Este parámetro ha sido evaluado con frecuencia de distintas formas mediante la interacción de distintas variables. Se define como la "habilidad de las empresas para identificar, asimilar, transformar y explotar conocimiento externo". En el ámbito hospitalario, se han propuesto numerosas formas de calcularla, habiendo cierta controversia con respecto a qué método es más adecuado. En este trabajo, la forma de calcular esta variable resultó de la interacción de tres componentes: el primero, la variable investigación y desarrollo; el segundo, el estatus docente del hospital; el tercero, la multiplicación del número de artículos por la media del índice SJR. Al interaccionar esta variable con el nº total de artículos en cualquier campo, obtuvieron una variable de "conocimiento generado en un hospital" capaz de correlacionarse negativamente con LOS en todas las situaciones. García-Romero et al. defienden que esta aproximación es la más adecuada y que mejora otras alternativas para el cálculo de la capacidad de absorción previamente publicadas.

Impacto económico

Por otro lado, en este trabajo se llevó a cabo un análisis del impacto econó-

mico de la reducción de LOS a través de la investigación. Se estima un coste medio anual de 1.600.000.000 € por cada día adicional de estancia hospitalaria. Esto significa que el aumento de una desviación estándar en el número de artículos en especialidades médicas conlleva un ahorro de 123.300.000 € anuales. El aumento de una desviación estándar del número de citaciones por artículo en especialidades quirúrgicas conlleva una reducción anual de 94.100.000 €, mientras que al aumentar una desviación estándar en el número de artículos el ahorro es de 79.500.000 €.

Conclusiones

El aumento de los recursos dedicados a la investigación básica y clínica tanto en especialidades médicas como quirúrgicas conlleva la reducción de LOS, siendo este efecto más pronunciado en aquellos hospitales con mayor inversión en investigación, desarrollo y con estatus docente (es decir, con mayor capacidad de absorción). Además de los indicadores bibliométricos, otras variables son capaces de influir sobre LOS. Estas están relacionadas con las características del hospital, recursos humanos, recursos diagnósticos, recursos económicos y la capacidad de absorción. Ésta (la capacidad de absorción) es calculada con gran exactitud en este estudio. La reducción de LOS se traduce en un ahorro anual de decenas-cientos de millones de euros del que se beneficia el sistema nacional de salud español y que justificaría una mayor inversión pública en investigación en hospitales.

REFERENCIAS

García-Romero A, Escribano Á, and Tribó JA. The impact of health research on length of stay in Spanish public hospitals. *Res. Policy* 2017; 46, 591–604.

Tabla 1. Diferencias en el LOS en función de la producción científica

Variable (Panel A)	Hospitales con producción científica	P valor (t de Student)	Hospitales sin producción científica	Hospitales con citaciones/artículo = 1	P valor (t de Student)	Hospitales con citaciones/artículo = 0
LOS_MEDIC	8,34	0,01	16,03	8,36	0,001	15,16
LOS_SURGIC	4,88	0,053	5,44	4,73	0,049	5,42
Variable (Panel B)	Hospitales con producción en ciencia básica	P valor (t de Student)	Hospitales sin producción en ciencia básica	Hospitales con citaciones/artículo de ciencia básica -1	P valor (t de Student)	Hospitales con citaciones/artículo de ciencia básica = 0
LOS_MEDIC	8,38	0,007	14,99	8,37	0,012	14,59
LOS_SURGIC	4,67	0,040	5,43	4,67	0,046	5,40

"Hospitales con producción académica" se refiere a que los médicos que trabajan en el hospital han publicado algún artículo en especialidades médicas o quirúrgicas. "Citaciones/artículo = 1" se refiere a que el número de citaciones por artículo es superior a la mediana tanto en especialidades médicas como en quirúrgicas. "Hospitales con producción en ciencia básica" se refiere a que los médicos que trabajan en el hospital han publicado algún artículo en ciencia básica. "Hospitales con citaciones/artículo de ciencia básica = 1" se refiere a que el número de citaciones por artículo en ciencia básica es superior a la mediana.

COMISIÓN DE INFECCIONES, PROFILAXIS Y POLÍTICA ANTIBIÓTICA

El Consejo Interterritorial aprueba el Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos 2019-2021

Nota de la AEMPS publicada con fecha 4 de marzo de 2019

El Pleno del Consejo Interterritorial ha aprobado el segundo Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), elaborado por los Ministerios de Sanidad y Agricultura bajo la coordinación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Las acciones prioritarias del nuevo PRAN darán continuidad a las líneas de trabajo de la estrategia 2014-2018 con el objetivo de reducir el consumo de antibióticos y disminuir la necesidad de utilizar estos tratamientos en medicina humana y veterinaria.

El Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud ha aprobado el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos 2019-2021, elaborado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS) en colaboración con el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA) y bajo la coordinación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), con el objetivo de dar continuidad al trabajo desarrollado por el PRAN 2014-2018.

El nuevo PRAN continuará avanzando sobre la base construida por el primero con el objetivo de frenar el crecimiento de la resistencia a los antibióticos y su impacto en la salud de toda la población. Para ello, se plantean dos estrategias: reducir el consumo de antibióticos y disminuir la necesidad de utilizar estos tratamientos en medicina humana y veterinaria. La metodología del PRAN 2019-2021 mantendrá las seis líneas estratégicas vigentes (vigilancia, control, prevención, investigación, formación y comunicación), así como el sistema de grupos de trabajo.

Seguirán colaborando con esta estrategia todas las Comunidades Autónomas; 8 ministerios (Sanidad, Agricultura, Economía, Educación, Interior, Defensa, Ciencia y Transición Ecológica); 70 sociedades científicas, organizaciones colegiales, asociaciones profesionales y universidades; y más de 300 expertos. Todos cooperarán en el desarrollo de las acciones marcadas como prioritarias en salud humana, sanidad animal y medioambiente, de acuerdo con el enfoque One Health o de "una única salud".

Prioridades 'One Health' del nuevo PRAN

En el ámbito de la salud humana las prioridades serán la implementación generalizada de los Programas para la Optimización del Uso de Antibióticos (PROA) en hospitales, Atención Primaria y centros de larga estancia y la puesta en marcha de la Red Nacional de Laboratorios de Apoyo al Sistema de Vigilancia de las Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria (IRAS), una iniciativa que contribuirá a mejorar la vigilancia de los microorganismos resistentes.

Además, se promocionará el uso de las Pruebas de Diagnóstico Rápido y la prescripción diferida, estrategia con la que el médico proporciona una receta de un antibiótico al paciente y le instruye para que lo tome únicamente si sus síntomas no mejoran o empeoran días después de la visita a la consulta.

Las acciones más destacadas del nuevo PRAN en el área de la sanidad animal incluirán la mejora de la vigilancia del consumo de antibióticos veterinarios a través del Proyecto ES-VAC, la mejora de la vigilancia de las resistencias (bacterias zoonóticas, comensales y patógenos clínicos) y la ampliación de los Programas REDUCE para el uso prudente de los antibióticos a diferentes sectores ganaderos.

Asimismo, el PRAN continuará trabajando en la mejora de la formación de todos los profesionales sanitarios en materia de resistencia y fomentará la educación sanitaria de toda la ciudadanía a través de diversas campañas y plataformas como la web www.resistenciaantibioticos.es. La nueva estrategia incluye, además, por primera vez

acciones para ampliar el conocimiento del papel del medioambiente en la producción y transferencia de resistencia.

Avances en consumo y concienciación

Desde la puesta en marcha del PRAN en el año 2014, la AEMPS ha realizado una inversión directa total en este plan de alrededor de 2,5 millones de euros de su presupuesto, a la que deben sumarse las inversiones realizadas por las diferentes Comunidades Autónomas, otras Direcciones Generales de la Secretaría General de Sanidad y Consumo y el MAPA.

Entre los logros alcanzados más notables destacan los relacionados con el consumo de antibióticos. De acuerdo con los datos estimados del PRAN, entre 2016 y 2017 se registró una reducción del 4,34% en el consumo total de antibióticos en salud humana, lo que supone un cambio en la tendencia creciente que se registraba desde el año 2012. En 2017 se lanzó la herramienta online Mapas de Consumo, la primera que permite consultar todas las cifras de consumo de antibióticos en salud humana por ámbito, año y tipo de antibiótico.

En el área veterinaria, el consumo de antibióticos ha registrado una reducción estimada en un 14% entre 2014 y 2016, con un impulso muy destacado en la bajada de los Programas REDUCE. En ganadería porcina se han adherido a este programa 55 empresas que conforman el 80% del sector y ya han registrado una reducción del 85,8% en el consumo total de colistina, antibiótico de importancia crítica para la salud humana.

Por otra parte, los resultados del Eurobarómetro 2018 sobre los conocimientos de los ciudadanos acerca de los antibióticos y las tendencias generales de su uso reflejan que el porcentaje de españoles que piensa, equivocadamente, que los antibióticos curan el resfriado ha bajado desde el 45% registrado en 2016 al 36%, una de las mayores bajadas registradas en la

Unión Europea. También ha bajado del 47 al 42% el porcentaje de encuestados que confirman haber tomado antibióticos en los últimos 12 meses.

En cualquier caso, España sigue superando la media registrada para estos indicadores en Europa y continúa entre los países que más antibióticos consumen. Según las cifras del Re-

gistro del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), alrededor de 3.000 personas mueren cada año en España como consecuencia de las infecciones hospitalarias causadas por bacterias resistentes, más del doble de muertes que las provocadas por accidentes de tráfico.

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Empleo de inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos

José Pablo COPA MORALES

Estudiante de 6º de Medicina, Servicio de Farmacología Clínica, UAM

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos de consumo elevado en crecimiento progresivo en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Suponen el subgrupo de la Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC) de mayor consumo, ordenado por número de envases (59.386.630) y el segundo grupo tras los inhibidores de la hidroximetil-glutaril CoA-reductasa (HMG-CoA reductasa) en cuanto a consumo en importe total (647,11 millones de euros, un 5,19% del total) (1,2).

El objetivo de este artículo es ayudar a la buena prescripción de IBP, racionalizando recursos y costes innecesarios, así como, evitar la iatrogenia derivada de efectos adversos de su sobreutilización y de la falta de uso en aquellas situaciones que sí estén indicados. Diferentes estudios demuestran la existencia de una prescripción excesiva de los IBP (3).

Se hará una revisión sobre el empleo de IBP en la prevención de gastropatía secundaria a fármacos, siguiendo un esquema sistemático por edades y fármacos prescritos (4).

En primer lugar, revisaremos la **gastropatía por AINE**, dividiéndola en tratamientos agudos y crónicos.

Si prescribimos un **AINE de forma aguda**, únicamente es necesaria la

gastroprotección en los siguientes casos: 1) pacientes de cualquier edad con factores de riesgo para hemorragia digestiva alta (HDA) con antecedentes de úlcera péptica y patología digestiva y 2) pacientes mayores de 60 años en tratamiento concomitante con inhibidores de la COX-2 y AAS o anticoagulantes.

En los pacientes en **tratamiento crónico con AINE**, será siempre necesario asociar IBP si cuentan con antecedentes de HDA, así como, en todos los mayores de 60 años, bien estén en tratamiento con inhibidores de la COX-2 y/o analgésicos no AINE, como metamizol, ya que se ha demostrado un incremento estadísticamente significativo del riesgo de sangrado duodenal en estos pacientes (5).

En pacientes de cualquier edad en tratamiento con **antiagregantes** (excepto clopidogrel) e historia previa de úlcera o sangrado gastrointestinal se recomienda asociar un IBP. En cuanto a los pacientes, en **tratamiento con clopidogrel**, se recomienda asociar anti-H2, y en caso de ser necesario asociar IBP, se propone asociar pantoprazol, evitando el resto de IBP, por la inhibición del metabolito activo del clopidogrel por parte del omeprazol (inhibición del CYP2C19) (6).

En pacientes con **tratamiento anti-coagulante** que precisen tratamiento simultáneamente con un antiinflamatorio, los inhibidores COX-2 no aumentan de forma significativa el riesgo de hemorragia digestiva respecto al tratamiento con un anticoagulante solo. Por lo tanto, será necesario asociar gastroprotección en pacientes con anticoagulantes y AAS o AINE. Siempre es necesario monitorizar el INR para ajustar la dosis de anticoagulante en tratamiento concomitante con IBP, ante posibles interacciones.

En cuanto a los **glucocorticoides**, será necesario asociar gastroprotección si presentan factores de riesgo para hemorragia digestiva alta o están en tratamiento concomitante con AINE aunque sea de forma aguda.

En pacientes en tratamiento con **inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)**, será necesario asociar IBP si tienen tratamiento concomitante con otros fármacos gastrolesivos como AINE o anticoagulantes.

Respecto a los **pacientes polimedicados**, no hay evidencias suficientes para sugerir la indicación de gastroprotección en ausencia de factores de riesgo, o con tratamientos no incluidos en los fármacos anteriores.

REFERENCIAS

1. Subgrupos ATC de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2008. Inf Ter Sis Nac Salud. 2009; 33: 120-122.
2. Subgrupos ATC de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2009. Inf Ter Sis Nac Salud. 2010; 34: 89-92.
3. Granero-Melcon B, Morras I, Galán-DeJuana M, Abad-Santos F. Appropriateness of the use proton pump inhibitors in the Emergency Department of a Spanish university hospital. Rev Esp Enferm Dig 2018; 110 (12): 755-761.
4. Montoro Huguet M, García Pagán J. (2012). Gastroenterología y hepatología. Madrid: Jarpay Editores.
5. Lanás A, Serrano P, Bajador E, Fuentes J, Sáinz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003; 15: 1-6.
6. Lau WC, Gurbel PA. The drug-drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ 2009; 180: 699-700.

FARMACOVIGILANCIA

Informe de Farmacovigilancia Hospitalaria 2018 en el Hospital de la Princesa

Daniel ROMERO PALACIÁN, María José HERNÁNDEZ MARTÍNEZ, Diana CAMPODÓNICO, Francisco ABAD SANTOS

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Durante el año 2018 el Servicio de Farmacología Clínica ha notificado un total de 189 sospechas de reacciones adversas por medicamentos (RAM) al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano mediante el formulario electrónico, disponible tanto para el público en general como para el personal facultativo a través del portal web www.notificaram.es.

A través del sistema de farmacovigilancia activa hospitalaria se valora cada ingreso urgente y en caso de que el motivo de ingreso sea sospechoso de RAM se realiza una valoración integral del caso y un seguimiento activo estrecho de la evolución y resolución del caso durante el ingreso. Por definición, todas estas RAM se consideran graves porque han supuesto el ingreso del paciente. En menor medida, también se detectan algunas sospechas de RAM a través de interconsultas que nos llegan desde otros servicios del hospital, donde nos ocupamos de revisión y seguimiento de los pacientes, y si procede notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Las RAM notificadas más frecuentemente (tabla 1) son las alteraciones de la coagulación asociadas al uso de anticoagulantes y antiagregantes tanto en monoterapia como en interacción con otros medicamentos, con un 32,8% de las notificaciones, predominantemente por hemorragias, tanto cerebrales

como digestivas, epistaxis y en otras localizaciones, hematomas de diferentes localizaciones y prolongaciones de la coagulabilidad que requieren ingreso para su control. El segundo lugar de las RAM notificadas con mayor frecuencia lo ocupan las alteraciones hidroelectrolíticas (8,47%), siendo la primera causa la hiponatremias graves inducidas por fármacos. A continuación

hepatitis tóxica e insuficiencia renal inducida por fármacos.

Es de fundamental importancia el diagnóstico precoz en el caso de una RAM grave. La rápida actuación significa un punto de inflexión en la supervivencia del paciente, tanto al administrar medidas adecuadas de soporte vital como al retirar el fármaco causante de

Tabla 1. Reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas por el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa durante el año 2018.

Tipo de RAM	Nº Notificaciones (%)
Alteraciones de la coagulación (hemorragias, hematomas...)	62 (32,80%)
Alteraciones hidroelectrolíticas (Na, Ca, K, P, Mg...)	16 (8,47%)
Infecciones	16 (8,47%)
Alteraciones hematológicas (neutropenia, trombopenia, eosinofilia...)	15 (7,94%)
Toxicodermias (DRESS, Steven-Johnson, reacciones locales...)	14 (7,41%)
Insuficiencia renal	8 (4,23%)
Hepatotoxicidad grave	7 (3,70%)
Otras	51 (26,98%)

aparecen las infecciones (8,47%) y las alteraciones hematológicas (7,94%), predominantemente por neutropenias tóxicas y anemia. El 7,41% de los casos notificados fueron toxicodermias que requirieron ingreso hospitalario. Y aproximadamente un 8% de las notificaciones alertaban sobre casos de

la reacción medicamentosa; de allí deriva que la implementación de un sistema de farmacovigilancia hospitalaria integrado con la actividad asistencial de un hospital tenga repercusión directa en indicadores como la morbilidad, la mortalidad y la estancia media hospitalaria.



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

Carbimazol (Neo-tomizol®) y tiamazol (Tirodril®): riesgo de pancreatitis aguda y nuevas recomendaciones sobre anticoncepción durante el tratamiento

Nota de la AEMPS publicada con fecha 1 de febrero de 2019

Referencia: MUH (FV), 1/2019

- Se han notificado casos de pancreatitis aguda asociada al uso de carbimazol/tiamazol. En caso de pancreatitis, suspender el tratamiento y no volver a tratar al paciente con estos medicamentos.
- Evitar en lo posible el uso de carbimazol/tiamazol durante el embarazo.
- En el caso de ser imprescindible el uso de carbimazol/tiamazol durante el embarazo, se recomienda utilizar la dosis mínima efectiva y llevar a cabo una estrecha vigilancia materna, fetal y neonatal.
- Advertir a las mujeres con capacidad de gestación la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento.

Carbimazol y tiamazol son dos fármacos antitiroideos indicados en situaciones en las que es necesaria una reducción de la función tiroidea, tales como hipertiroidismo, crisis tirotóxicas, o preparación para tiroidectomía entre otras (ver indicaciones específicas en las fichas técnicas de Neo-tomizol y Tirodril). Carbimazol es un profármaco que se transforma completamente en tiamazol una vez administrado, el cual actúa inhibiendo la síntesis de hormonas tiroideas.

Recientemente se ha evaluado la información disponible en relación con el riesgo de pancreatitis aguda en pacientes tratados con ambos fármacos, así como la relacionada con el riesgo de malformaciones congénitas asociada a su uso durante el embarazo.

Riesgo de pancreatitis aguda

Se han notificado casos de pancreatitis aguda con el uso de carbimazol/tiamazol. En la mayoría de los casos la suspensión del tratamiento mejoró la situación clínica del paciente. Además, en muchos de los casos en los que posteriormente se reinició un nuevo episodio de pancreatitis con un tiempo más corto de aparición de la sintomatología.

Aunque no se conoce exactamente el mecanismo por el que se produce la pancreatitis, el menor tiempo de latencia tras la reexposición al medicamento sugiere un mecanismo inmunológico.

Los pacientes que desarrollen pancreatitis aguda durante el tratamiento con carbimazol/tiamazol deben suspender inmediatamente el tratamiento y no ser tratados de nuevo con estos fármacos.

Nuevas recomendaciones de anticoncepción durante el tratamiento

La revisión de la información disponible procedente de casos notificados, estudios epidemiológicos (1-7) y meta-análisis de estudios observacionales (8,9), aporta mayor información sobre el riesgo de malformaciones congénitas tras la exposición durante el embarazo.

Aunque los resultados de los estudios epidemiológicos no son homogéneos, los resultados de aquellos de mayor tamaño poblacional indican un incremento de riesgo de malformaciones congénitas con el uso de carbimazol/tiamazol durante el embarazo respecto al no uso. La exposición durante el primer trimestre del embarazo y la administración de dosis más elevadas se consideran factores de riesgo.

Las malformaciones congénitas notificadas incluyen aplasia cutánea congénita, malformaciones craneofaciales (atresia coanal, dismorfia facial), onfalocelo, atresia esofágica, anomalía del conducto onfalomesentérico y defecto septal ventricular.

Considerando que el hipertiroidismo en mujeres embarazadas debe tratarse adecuadamente para evitar complicaciones maternas y fetales graves, el uso de carbimazol/tiamazol durante el embarazo debería reservarse para aquellas situaciones en las que un tratamiento definitivo (tiroidectomía o tratamiento con yodo radiactivo) no sea posible antes del embarazo y para casos de nueva aparición o recurrencia durante el mismo.

Si, tras una evaluación estricta de los beneficios y riesgos del tratamiento, se considera necesario utilizar carbimazol/tiamazol durante el embarazo, se informará convenientemente a la paciente y se utilizará la dosis mínima efectiva, realizando una estrecha vigi-

lancia materna, fetal y neonatal.

Las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con carbimazol/tiamazol deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y consultar con su médico en el caso de que deseen planificar un embarazo.

Actualmente se están evaluando los datos disponibles sobre el riesgo de malformaciones congénitas relacionado con el uso de propil-tiouracilo (no comercializado en España) dado que en algunos de los estudios mencionados se observó un incremento de riesgo.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- En el caso de pancreatitis aguda durante el tratamiento con carbimazol/tiamazol, interrumpir el tratamiento y no volver a tratar al paciente con estos fármacos.
- Evitar en lo posible el uso de carbimazol/tiamazol durante el embarazo. En el caso de ser imprescindible el tratamiento durante el embarazo, utilizar la dosis mínima efectiva y llevar a cabo una estrecha monitorización materna, fetal y neonatal.
- Advertir a las mujeres con capacidad de gestación de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento y que acudan a la consulta en caso de que deseen planificar un embarazo.

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. Andersen SL et al. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(11):4373–81.
2. Andersen SL et al. Birth defects after use of antithyroid drugs in early pregnancy: a Swedish nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177(4):369–378.
3. Gianetti E et al. Pregnancy outcome in women treated with methimazole or propylthiouracil during pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 2015; 38(9):977–85.
4. Li H et al. Congenital Anomalies in Children Exposed to Antithyroid Drugs In-Utero: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *PLoS ONE* 2015; 10(5): e0126610.
5. Lo JC et al. Gestational thyrotoxicosis, antithyroid drug use and neonatal outcomes within an integrated healthcare delivery system. *Thyroid.* 2015; 25(6):698–705.
6. Seo GH et al. Antithyroid drugs and congenital malformations: a nationwide Korean cohort study. *Ann Intern Med.* 2018; 168(6):405–413.
7. Song R et al. Effects of methimazole and propylthiouracil exposure during pregnancy on the risk of neonatal congenital malformations: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12(7):e0180108
8. Schumann L et al. Pregnancy outcomes after foetal exposure to antithyroid medications or levothyroxine. *Early Hum Dev.* 2016; 101:73–7.
9. Yoshihara A et al. Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7):2396–403.

Darunavir/cobicistat: incremento del riesgo de fracaso del tratamiento y de transmisión de la infección VIH de madre a hijo durante el embarazo

El análisis de los datos farmacocinéticos procedentes de un estudio han mostrado niveles bajos de exposición a darunavir y cobicistat durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

La baja exposición a darunavir puede asociarse a un incremento del riesgo de fracaso terapéutico y consecuentemente a un incremento del riesgo de transmisión del VIH de madre a hijo.

Por lo tanto:

- Durante el embarazo no se debe iniciar tratamiento con darunavir/cobicistat.
- A las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con dicha combinación farmacológica se les deberá cambiar a un régimen terapéutico alternativo (por ejemplo darunavir/ritonavir).

Los datos farmacocinéticos procedentes del estudio de Fase 3b TM-C114HIV3015 en 6 mujeres embarazadas han mostrado que la exposición media (AUC) a darunavir administrado junto al potenciador cobicistat fue del 56% y 50% menor durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, respectivamente, en comparación con el periodo comprendido entre las semanas 6 y 12 del postparto.

Los valores medios de la C_{min} de darunavir fueron aproximadamente un

90% más bajos durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en comparación con el posparto.

La exposición a cobicistat fue del 63% y 49% menor durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, respectivamente, en comparación con el posparto.

La baja exposición a darunavir puede asociarse a un incremento del riesgo de fracaso del tratamiento y consecuentemente a un incremento del riesgo de transmisión del VIH-1 al

niño. Por lo tanto, no se debe iniciar tratamiento con darunavir/cobicistat durante el embarazo y a las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con esta combinación farmacológica se les deberá cambiar a un régimen alternativo.

En base a esta información, se actualizará la información de producto para Prezista® (darunavir), ▼Rezolsta® (darunavir/cobicistat) y ▼Symtuza® (darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida).

Fluoroquinolonas para uso sistémico e inhalado: aneurisma y disección aórticos

Estudios epidemiológicos han mostrado un aumento del riesgo de aneurisma y disección aórticos tras la administración de fluoroquinolonas en comparación con pacientes que no recibieron antibiótico o que utilizaron amoxicilina, en particular en población de edad avanzada.

Este efecto es probablemente un efecto de clase similar al efecto producido por las fluoroquinolonas en el tejido tendinoso.

Por consiguiente, las fluoroquinolonas solo se deben utilizar tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de aneurisma, en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos que predispongan para aneurisma y disección aórticos (por ejemplo, síndrome de Marfan, síndrome vascular de Ehlers-Danlos,

arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión, aterosclerosis conocida).

Se debe indicar a los pacientes que consulten de inmediato a un médico en un servicio de urgencias en caso de dolor abdominal, torácico o de espalda repentino.

Lamotrigina: alteración arritmogénica y linfohistiocitosis hemofagocítica

En pacientes tratados con lamotrigina, se ha notificado alteración arritmogénica del segmento ST y la onda T y de un patrón típico de ECG de Brugada. El uso de lamotrigina se debe considerar de manera cuidadosa en pacientes con síndrome de Brugada.

Se han notificado casos de linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) en pacientes que están tomando lamotrigina. El LHH se caracteriza por signos y sín-

tomas como fiebre, erupción, síntomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, ferritina en suero elevada, hipertrigliceridemia y anomalías de la función hepática y la coagulación. En general, los síntomas se producen dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento; la LHH puede ser potencialmente mortal. Evaluar de inmediato a los pacientes que desarrollan estos signos y síntomas y considerar un diagnóstico de

LHH. El tratamiento con lamotrigina se debe suspender de manera inmediata a menos que se pueda establecer una causa alternativa.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas asociados con la LHH y se les debe indicar que busquen atención médica de manera inmediata si experimentan estos síntomas mientras reciben tratamiento con lamotrigina.

Tapentadol: convulsiones y síndrome serotoninérgico

Durante la revisión del último informe periódico de seguridad (IPS), se identificaron casos de convulsiones en pacientes que recibían tapentadol y en muchos casos administrado concomitantemente con otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo. Por ello, se ha concluido que tapentadol puede provocar convulsiones e incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medica-

mentos que reducen el umbral convulsivo como por ejemplo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN), los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos.

Además, en este mismo IPS, se han notificado casos de síndrome serotoninérgico coincidiendo temporalmente

con el tratamiento de tapentadol en combinación con medicamentos serotoninérgicos tales como los ISRS, los IRSN y los antidepresivos tricíclicos. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos normalmente produce una rápida mejoría del paciente y el tratamiento del síndrome serotoninérgico dependerá de la naturaleza e intensidad de los síntomas.

Ticagrelor: reducción del periodo de suspensión de ticagrelor antes de cirugía

Se modifica la información de la ficha técnica respecto al periodo de suspensión de ticagrelor antes de cirugía. Si un paciente va a someterse a una intervención quirúrgica programada y no se requiere un efecto antiagregante plaquetario, debe suspenderse el tratamiento con ticagrelor 5 días antes de la intervención (más corto que los 7 días que se recomendaban hasta ahora).

La aparición de un acontecimiento adverso cardiovascular mayor es más baja cuando la suspensión de la administración de ticagrelor se lleva a cabo

entre los 4 ó 6 días previos a la cirugía. El estudio de INICIO/FIN mostró que los valores de inhibición de la agregación plaquetaria a los 5 días después de suspender el tratamiento con ticagrelor no fueron significativamente diferentes a los del placebo y fueron similares a los valores resultantes a los 7 días tras suspender el tratamiento con clopidogrel. El estudio PLATO mostró que el riesgo trombótico aumenta cuando el tratamiento con ticagrelor se suspende durante más de 4 días antes de la cirugía; también mostró que en

un tiempo de suspensión discontinuación de alrededor de 5 días previos a la operación, el sangrado mayor, particularmente el potencialmente mortal y sangrado fatal, se redujeron a niveles mínimos.

Así, 5 días después de la suspensión de la administración de ticagrelor, no hay inhibición de la agregación plaquetaria. Esto respalda un periodo de suspensión más corto que el de 7 días que se recomienda actualmente en la información del producto



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

Riesgo de interacción potencialmente mortal entre el antiviral brivudina (Nervinex®) y antineoplásicos, especialmente del grupo 5-fluoropirimidinas (5-fluorouracilo y relacionados)

Información importante a tener en cuenta antes de la prescripción de brivudina (Nervinex®):

- Brivudina no debe administrarse a pacientes que estén recibiendo quimioterapia antineoplásica.
- Brivudina interfiere en el metabolismo del 5-fluorouracilo (5-FU) y

fármacos relacionados (antineoplásicos como capecitabina, floxuridina, tegafur o flucitosina), produciéndose una sobreexposición y aumento de la toxicidad del 5-FU que puede resultar mortal.

- No debe administrarse a pacientes inmunodeficientes.

- La administración de brivudina está contraindicada en estas situaciones, y debe evitarse ya que puede amenazar la vida del paciente. Antes de prescribir brivudina (Nervinex®), se debe asegurar que el paciente no recibe ninguna medicación antineoplásica ni está en situación de inmunodepresión.

Amantadina: trastornos de control de los impulsos y problemas visuales

Se han identificado casos de trastorno del control de impulsos asociados al uso de amantadina. Aunque este tipo de alteraciones también se consideran relacionados con la enfermedad de Parkinson, existe un mecanismo plausible para su asociación con el uso de amantadina.

Se debe vigilar de manera regular a los pacientes para detectar la presencia de trastornos del control de los impulsos e informar a los pacientes y cuidadores que pueden aparecer sín-

tomas conductuales de trastornos del control de los impulsos (por ejemplo, ludopatía, libido aumentada, hipersexualidad, compras o gastos compulsivos, o ingesta excesiva y compulsiva en los pacientes tratados con medicamentos dopaminérgicos, incluido amantadina. Se debe considerar la reducción o interrupción gradual de la dosis si aparecen dichos síntomas.

Adicionalmente, se incluyen como nuevas reacciones adversas asociadas al uso de amantadina visión bo-

rrosa, lesión corneal (p. ej., opacidades subepiteliales punteadas que se pueden asociar a queratitis puntiforme superficial, edema epitelial corneal y disminución marcada de la agudeza visual.

Si se produce visión borrosa u otros problemas visuales, se debe contactar a un oftalmólogo para descartar un edema corneal. Si se confirma el diagnóstico de edema corneal, se debe interrumpir el tratamiento con amantadina.

ERRORES DE MEDICACION

Errores de medicación por posibles problemas de calidad

Características del error

Durante el período de 1 de enero de 2018 al 18 junio de 2018 hemos tenido conocimiento a través del Portal de Uso Seguro de Medicamentos de 35 notificaciones relacionadas con errores de medicación con origen en los posi-

bles problemas de calidad. La procedencia de las notificaciones ha sido la siguiente:

- Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos de Atención Especializada: 19 (54,29%)
- Unidades Funcionales de Gestión

de Riesgos de Atención Primaria: 12 (34,29%)

- Red de Farmacias Centinela: 4 (11,43%).

El análisis de estas notificaciones en cuanto al resultado de la actuación muestra que:

- Un 43,2% (n=16) de los casos, se encuentra en trámite de evaluación e investigación.
- En un 20% (n=7) de los casos, el Área de Control Farmacéutico informa que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha procedido a archivar el expediente a la vista del informe de la investigación solicitado a la compañía.
- En un 20% (n=7) de los casos, el área de Control farmacéutico informa que ante la falta de datos (muestra, lote..) se ha procedido a archivar el expediente.
- En un caso (2,9%) el área de Control farmacéutico informa que la AEMPS ha recibido el resultado de la investigación de la compañía la cual ha procedido a la implementación de las correspondientes medidas correctoras.
- En el resto de los casos se trataba de un incidente con un producto sanitario, incidentes similares ya resueltos o incidentes que finalmente no correspondían con origen calidad.

Cabe destacar el porcentaje elevado de casos donde se ha procedido a archivar el expediente debido a la falta de datos, principalmente la muestra objeto de estudio.

Los grupos terapéuticos más notificados con este origen fueron: Anestésicos (11,43%); Antibacterianos para uso sistémico (11,43%); Vacunas (11,43%) e Insulinas (8,57%).

Recomendaciones:

- Conservar la muestra objeto del posible defecto de calidad y registrar todos los datos de identificación del medicamento (lote, caducidad) e incluso la imagen, en el Portal de Uso Seguro de Medicamentos para que TODAS

las notificaciones con origen en los posibles problemas de calidad, puedan ser investigadas y evaluadas.

Clexane en una mujer lactante

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de un

error de medicación con la utilización de CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml SOLUCIÓN INYECTABLE en una mujer lactante.

El caso notificado fue el siguiente:

Se trata de una paciente que tuvo un accidente de trabajo y requirió inmovilización de miembro inferior; por este motivo, se le pautó enoxaparina en pauta profiláctica. Al tratarse de una mujer lactante, se le indicó que debía retirar la lactancia durante el tratamiento.

Ocurrió lo siguiente:

La paciente se puso en contacto con su médico de atención primaria para solicitar el tratamiento para retirar la lactancia y éste le informó que no era necesaria la retirada de la lactancia, tras consultar la compatibilidad de enoxaparina en este grupo de población.

Recomendaciones:

- Revisar el apartado de Fertilidad, embarazo y lactancia de la ficha técnica del medicamento. En este caso se indica que se puede utilizar enoxaparina durante la

lactancia. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58503/FT_58503.html

- Recomendar la consulta de páginas web sobre la compatibilidad de los fármacos y la lactancia

para profesionales sanitarios, por ejemplo: LactMed, disponible en <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm> y para pacientes, por ejemplo: elactancia, disponible en: <http://www.elactancia.org/>

Diazepam y tramadol

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de un

error de medicación con DIAZEPAM 5 MG COMPRIMIDOS y TRAMADOL 50 MG CÁPSULAS DURAS, prescritos ambos para administrar de forma con-

comitante en un paciente mayor de 75 años.

El caso notificado fue el siguiente:

Se trata de un paciente de 82 años con antecedentes de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Diabetes Mellitus y portador de marcapasos que vive solo en su domicilio. Acude a su médico de atención primaria por una tendinitis y le prescriben un comprimido de tramadol 50 mg y uno de diazepam 5 mg en una toma al día, ambos por la noche.

Ocurrió lo siguiente:

Presentó un daño temporal que requirió intervención médica. El paciente se mareó y sufrió una caída en su domicilio sin consecuencias graves.

Recomendaciones:

- Consultar la ficha técnica de diazepam en la que se indica que en pacientes de edad avanzada, se debe iniciar con la dosis más baja posible (de 2 a 2,5 mg, una o dos veces al día) aumentándola gradualmente, según necesidad y tolerancia. Se debe monitorizar

periódicamente a estos pacientes al inicio del tratamiento con el fin de reducir al mínimo la dosis y/o la frecuencia de administración para evitar sobredosis por acumulación.

- Advertir a los profesionales sanitarios que combinar dos fármacos depresores del sistema ner-

vioso central en ancianos puede aumentar el riesgo de caídas. Esta recomendación está recogida en el documento: "Medicamentos Potencialmente Inapropiados en ancianos (MPI)", disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/MPI/trip-tico%20MPI%20web%20con%20logo.pdf>

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.msccbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sccc.htm

Sociedad Española de Oncología Médica

RECOMIENDA

1. No administrar de forma concomitante anticuerpos antiEGFR y anticuerpos antiangiogénicos en cáncer colorrectal metastásico KRAS nativo.
2. En cáncer de mama: no administrar de forma simultánea quimioterapia adyuvante con la terapia endocrina adyuvante.
3. No iniciar tratamiento neoadyuvante (terapia sistémica primaria) para el cáncer de mama sin un estudio histológico completo previo (que incluya receptores hormonales y HER2) y sin un marcaje previo del tumor.
4. No se recomienda utilizar bisfosfonatos para la prevención de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata.
5. No administrar tratamiento adyuvante en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico estadio IA (T1a-bN0M0) si los márgenes son negativos.

Sociedad Española de Oncología Radioterápica

RECOMIENDA

1. En cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPNCP) en estadios iniciales no candidatos a cirugía, no se recomiendan fraccionamientos convencionales.
2. No realizar radioterapia postoperatoria de forma rutinaria en pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNCP) en estadio inicial (N0-N1) con márgenes negativos.
3. No hacer Radioterapia adyuvante en astrocitoma / oligodendrogliomas supratentoriales de bajo grado en adultos con resección completa sin criterios de alto riesgo.
4. No indicar radioterapia de rescate tras Prostatectomía y PSA>2 ng/ml sin realizar pruebas de imagen que determinen la localización de la recidiva.
5. No considerar rutinariamente esquemas de fraccionamiento largos (>10 sesiones) para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas.



"Antes de prescribir codeína sería interesante conocer el polimorfismo genético para CYP2D6, porque los metabolizadores lentos no van a responder y en los ultrarrápidos es necesario vigilar el riesgo de reacciones adversas."

CASOS FARMACOTERÁPICOS

Caso de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible asociado al uso de tocilizumab

Historia Clínica:

Mujer de 53 años, con antecedentes de poliartritis seronegativa y enfermedad mixta del tejido conectivo en tratamiento durante dos años con metotrexato 15 mg semanales y tocilizumab 162 mg semanales durante tres meses, la cual presenta un cuadro progresivo de 5 horas y media de evolución de cefalea intensa que le despierta, mareo, visión borrosa, disartria y parálisis facial derecha.

En TC y RMN se observan lesiones cerebelosas bihemisféricas que restringen en difusión. La arteriografía cerebral muestra estenosis e irregularidades en las ramas distales parieto-occipitales de la arteria cerebral media bilateral. No se observan datos de infección analíticos. LCR sin alteraciones significativas. Al investigar mediante algoritmo modificado de causalidad de Karch y Lasagna se considera al tocilizumab como probable causante de RAM (reacción adversa a medicamen-

to). Ante la sospecha de RAM se suspendió el tratamiento con tocilizumab, se inició antiagregación con mejoría clínica gradual y se notificó la RAM al sistema europeo de farmacovigilancia (ID ES-AGEMED-911661344) a través de la página web www.notificaram.es. Una arteriografía realizada al mes del inicio del cuadro evidenció la recuperación de las alteraciones vasculares. La RMN de control mostró una lesión isquémica cerebelosa.

Comentarios:

El diagnóstico de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) se establece mediante la presencia de síntomas neurológicos compatibles junto a la visualización de estrechamientos segmentarios de forma reversible en múltiples arterias cerebrales mediante estudios de neuroimagen siendo la vasculitis del sistema nervioso central el principal diagnóstico diferencial a tomar en cuenta. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal

humanizado que se une al receptor celular de la interleucina-6. Hasta la fecha este es el primer caso publicado de SVCR asociado a este anticuerpo; sin embargo existe la posibilidad de que este fármaco pueda actuar como desencadenante en el desarrollo del SVCR. Pese a que el mecanismo de la fisiopatología aún no haya sido descrito, se ha planteado a la producción anormal de factores endoteliales como la hipótesis más plausible.

La sospecha temprana del cuadro podría reducir complicaciones de la vasoconstricción mantenida como infartos cerebrales. La notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos desempeña un rol importante para establecer el perfil de seguridad de los anticuerpos monoclonales posterior a su comercialización.

Daniel ROMERO

REFERENCIAS

NOTA: este caso ha sido publicado en: A. González-Martínez², D. Romero Palacián¹, J. Dotor García-Soto², P. Sánchez², G. Reig Roselló², G. Zapata Wainberg², J. A Vivancos Mora². Tocilizumab-Associated Reversible Cerebral Vasoconstriction: A Case Report. Headache 2019;0:1-5.

¹Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa. Madrid, Spain

²Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa & Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa. Madrid, Spain.

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

