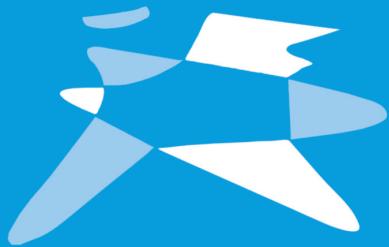




Prescripción de Fármacos



Volumen 25 - Nº3

Mayo-Junio 2019

..: ÍNDICE :.

XLVI **Promoción** **de Médicos**

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



EDITORIAL

- XLVI Promoción de Médicos

MEDICINA PREVENTIVA

- Resumen informe EPINE-2018
- Precauciones adicionales en el Hospital Universitario de la Princesa: informe 2018

INVESTIGACIÓN

- Los ensayos clínicos suponen un ahorro para los centros sanitarios

FARMACOVIGILANCIA

- Tofacitinib (▼Xeljanz): se contraindica el uso de 10 mg 2 veces al día en pacientes con alto riesgo de embolia pulmonar
- Anticoagulantes orales directos: no recomendados en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes de trombosis
- Prolia® (denosumab): posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento

SEGURIDAD DEL PACIENTE

- Sociedad Española de Radiología Médica
- Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física

CASOS FARMACOTERÁPICOS

- Derrame pleural por dasatinib



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:

Maria Francisca Cano Abad

Cristóbal de los Ríos

Francisco Javier Egea Mález

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

Maria José Hernández Martínez

Diana María Campodónico

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

SECRETARIA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

Ana del Río Moreno

Rebeca Manzanares López

DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y

SECRETARÍA:

Maria Fagoaga Torija

SERVICIO DE FARMACIA:

JEFE DEL SERVICIO:

Alberto Morell Baladrón

FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda

Amparo Ibáñez Zurriaga

Concepción Martínez Nieto.

Esther Ramírez Herráz

Estefanía Alañón Plaza

Maria Pérez Abanades

Iciar Cañamares Orbis

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

Maria 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=1354549094969&language=es&pageName=HospitalLaPrincesa%2FPage%2FHPRI_contenidoFinal

EDITORIAL

XLVI Promoción de Médicos

El pasado 31 de mayo celebramos el tradicional acto de graduación de los estudiantes de medicina de la UAM adscritos a La Princesa; pertenecían a la promoción número 46. Una veintena de alumnos de esta promoción estuvieron en mi seminario de farmacología cuando hacían tercer curso en la Facultad. Corría el curso 2015-2016, al final del cual me jubilé. Con motivo de este año jubilar, los alumnos me hicieron el mejor regalo que jamás soñara un profesor: un pequeño cuaderno con una poesía manuscrita seleccionada por cada alumno y un comentario deseándome buena suerte en mi nueva etapa jubilar.

Asevero que es el mejor regalo porque en la portada del cuaderno, que guardo como oro en paño, figuraba la afamada frase del doctor José de Letamendi, que he repetido cientos de veces a los estudiantes de medicina durante mi casi medio siglo de dedicación docente: <<Tengo para mí que el médico que solo sabe medicina, ni medicina sabe>>.

Los alumnos de medicina de esta última promoción, a través de sus delegados Isabel Gómez Cano y Pablo Palomo, me invitaron para que, en su acto de graduación pronunciara unas palabras en clave poética, como lo hicieran otras promociones anteriores. Ello se debe, probablemente, a la circunstancia de que durante décadas, he utilizado la poesía como herramienta pedagógica con el fin de contribuir a la formación humanista de nuestros estudiantes futuros médicos.

En el cuaderno poético que me regalaron los estudiantes, el ya doctor Jaime de Garnica eligió la poesía de Gabriel Celaya "Educar", que yo había utilizado con frecuencia en clases y seminarios. Jaime se sorprendió cuando en el acto de graduación le llamé para que subiera al micrófono y leyera esa poesía a sus compañeros, profesores y familiares que abarrotaban el salón:

Educar es lo mismo

que poner un motor a una barca...

Hay que medir, pensar, equilibrar...

y poner todo en marcha.

Pero para eso,

uno tiene que llevar en el alma

un poco de marino...

un poco de pirata...

un poco de poeta...

y un kilo y medio de paciencia concentrada.

Pero es consolador soñar,

mientras uno trabaja,

que ese barco, ese niño,

irá muy lejos por el agua.

Soñar que ese navío

llevará nuestra carga de palabras

hacia puertos distantes, hacia islas lejanas.

Soñar que, cuando un día

esté durmiendo nuestra propia barca,

en barcos nuevos seguirá

nuestra bandera enarbolada.

Esta poesía tiene interés en sí, pues Celaya retrató como nadie la estimulante, exigente y comprometida labor del profesor. Pero para mí tuvo más interés el comentario que Jaime hizo sobre esta poesía en el contexto de mi jubilación: <<Muchas gracias por no solo enseñarnos farmacología, sino a pensar, a divertirnos aprendiendo, a formarnos como personas y médicos. Puede estar orgulloso porque todos nosotros, sus "barcos", llevaremos siempre su "bandera">>. Todos los comentarios

poéticos/jubilares me emocionaron cuando los leí por vez primera sentado en mi vetusto sillón de mi despacho. Pero cuando llegué al de Jaime mi emoción se desbordó y rompí a llorar.

La historia de este cuaderno poético tiene unos antecedentes en mis actividades humanistas docentes, que he practicado con numerosas promociones de estudiantes de medicina. En el último curso que impartí docencia de grado 2015-2016, invité a Jaime de Garnica y a sus compañeros de mi seminario de farmacología a tomar un refrigerio en la Cervecería Alemana de la Plaza de Santa Ana y luego también les invitó al Teatro de la Comedia para ver la Calderoniana obra “El alcalde de Zalamea”, magistralmente interpretada por la Compañía Nacional de Teatro Clásico: <<Al rey la vida y / la hacienda le has de dar; / pero el honor es patrimonio / del alma, y el alma solo es de Dios>>. Al salir del teatro pregunté a la veintena de estudiantes si la palabra “honor”, tan valiosa en el Siglo de Oro, tenía hoy vigencia. Quizás pensaron que las turbulencias en la vida política y social y el relativismo imperante, no dejan mucho espacio al honor.

Cuando se me ha invitado a decir unas palabras en el acto de graduación de los alumnos de La Princesa, o a nivel de la Facultad, me ha parecido interesante escribirlas en un opúsculo que regalo a los recién graduados por si quieren recordarlas durante el largo periodo de su ejercicio médico. En el que a los alumnos de la promoción 46 de La Princesa-UAM, me permití transcribir la carta que envié a la veintena de alumnos que me regalaron el emocionante cuaderno poético. Reza así:

<< Cuando una presentación de ustedes en mis seminarios de farmacología se acompaña de referencias, esquemas, fisiopatología de la enfermedad, farmacocinética y estructura molecular del fármaco... aspectos que no se piden explícitamente en las cuestiones del seminario, anoto en sus fichas “va más allá”. Ese ir más allá es para mí un 10 en actitud, inquietud, afán de saber, compromiso con el profesor y sus compañeros. Si además ponen al final del seminario un apunte humanístico preferiblemente, pero no exclusivamente en forma de poesía, entonces el médico potencial que llevan dentro dan un paso gigantesco hacia la comprensión

del cuerpo y el alma de sus futuros pacientes. Y si, como ha ocurrido en la mayoría de los seminarios, el grupo todo ha hecho intervenciones farmacoterapicas aliñadas con la sonrisa y el compañerismo, entonces hemos logrado todos, profesores y alumnos, disfrutar aprendiendo>>.

Pues eso, ¿qué mejor despedida a esta promoción 46 de médicos La Princesa-UAM que regalarles estos tres breves pensamientos?: “ir más allá” (en consonancia con el lema de la UAM, Quid ultra faciam?, “¿Qué más puedo hacer?”, “comprender la enfermedad pero también la angustia del paciente” y “disfrutar aprendiendo”.

Me despedí deseándoles un buen camino y dándoles las gracias a esta mi última promoción a la que he tenido el honor de servir como profesor, que espero no olviden el deseo de su compañero Jaime de Garnica: “Nosotros, sus barcos, llevaremos siempre su bandera enarbolada”.

Antonio G. GARCÍA
Profesor Emérito
UAM

MEDICINA PREVENTIVA

Resumen informe EPINE-2018

Laura TEJEDOR ROMERO, Miguel RUIZ ÁLVAREZ, Ana FERNÁNDEZ-BRASO ARRANZ,

José Ramón VILLAGRASA FERRER

Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario de la Princesa

Introducción

El Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) es un sistema multicéntrico de vigilancia de la infección nosocomial, basado en el desarrollo de un estudio anual de prevalencia, que lleva realizándose desde 1990 promovido por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH). Es un indicador de calidad asistencial considerado de interés sanitario por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Como instrumento metodológico, permite determinar, de forma estandarizada, la prevalencia de la infección nosocomial en el conjunto de hospitales participantes, así como las preva-

lencias, a través de datos agregados, nacionales y autonómicos.

En el año 2018 se desarrolló la 29ª edición del estudio EPINE, en el que participaron de forma voluntaria 313 hospitales de toda España, entre ellos el Hospital Universitario de La Princesa (HULP), y se recogieron datos de 60.435 pacientes.

Datos generales

Se estudiaron un total de 349 pacientes ingresados en el HULP que cumplían los criterios de inclusión en el momento del estudio (mayo de 2018), cuya edad media fue de 69,40 años. El 56,16% eran hombres y el 43,84% mujeres.

Datos de infección

El total de pacientes con infección nosocomial (IN) ascendió a 30, de las cuales 29 se habían adquirido en el propio centro y una en otro hospital, obteniéndose una prevalencia de IN del 8,31% (5,41 – 11,21). 26 pacientes adquirieron la infección nosocomial en el presente ingreso – prevalencia de IN del 7,45% (4,69 – 10,20) –, mientras que 3 pacientes ingresaron con una IN previa adquirida en el propio centro. La prevalencia de pacientes con IN según sexo, fue de un 12,24% en los hombres y un 3,27% en las mujeres. A nivel nacional, la prevalencia de IN fue del 7,15% (6,95 – 7,36), mientras que en el grupo de hospitales del HULP (hospitales de 201 a 500 camas), la prevalencia de IN fue del 6,75% (6,38 – 7,12).

Se registraron 81 pacientes con infección comunitaria (IC), siendo la prevalencia de IC del 23,21% (18,78 – 27,64), frente al 19,81% registrado en el HULP en 2017 y al 17,97% a nivel nacional.

Las estancias de los pacientes con IN eran de mayor duración. De todos los pacientes incluidos en el estudio (N=349), permanecieron ingresados 7 o menos días el 57,6%, mientras que sólo tenían esta estancia el 3,45% de los pacientes con IN (n=29). Destacando que el 75,86% de los mismos tuvo una estancia igual o superior a 15 días, frente al 22,63% del total de pacientes incluidos.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, el 28,37% presentaba algún tipo de neoplasia y el 16,95% insuficiencia renal crónica, en los que la prevalencia de IN fue del 10,10%, y 16,95%, respectivamente. De los 29 pacientes con IN, el 62% presentaba dos o más factores de riesgo intrínseco y el 58,62% dos o más factores de riesgo extrínseco. El 83,95% era portador de un catéter vascular periférico. El 19,25% portaban catéter urinario, con una prevalencia de IN de un 16,42%, el 49% estaba en tratamiento con antimicrobianos, de los cuales el 80,12% tenían 65 años o más (prevalencia de uso de antimicrobianos en este grupo de edad del 57,81%).

Del total de pacientes con tratamiento antimicrobiano, el 36,26% pertenecía a especialidades quirúrgicas, el 35,09% a especialidades médicas, el 21,64% a especialidades mixtas y el 7,02% a UCI. Por otra parte, evaluando la prevalencia del uso de antimicrobianos dentro de cada especialidad, ésta era de un 56,88% en especialidades quirúrgicas, 53,10% en especialidades médicas, 48,95% en mixtas y 80% en pacientes en UCI.

Se aislaron un total de 94 microorganismos en las muestras, 33 de ellos en IN y 61 en IC. Los más frecuentes fueron E. coli (20), E. faecalis (11) y P. aeruginosa (10).

La prevalencia de pacientes con IN, según la especialidad de la planta fue de un 26,67% en UCI, 8,42% en plantas mixtas, 7,96% en especialidades médicas y 7,34% en especialidades quirúrgicas.

La distribución de los pacientes hospitalizados, según la puntuación de McCabe y prevalencia de pacientes con IN fue:

- Enfermedad no fatal: el 53,30% de los pacientes ingresados. (Prevalencia

de IN de 4,84%).

- Tardíamente fatal: el 34,38% de los pacientes ingresados. (Prevalencia de IN 10%).

- Rápidamente fatal: el 12,32% de los pacientes ingresados. (Prevalencia de IN de 18,6%).

Interna (4); Hematología (1); Enfermedades Infecciosas (1); Neurología (1); Oncología (2); Neumología (1); Cirugía Cardiaca (2); Cirugía del Aparato Digestivo (2); Neurocirugía (4); Traumatología (2); Urología (2); Cirugía Vascular (1); UCI médica (2); otras especialidades quirúrgicas (1); otras especialidades no listadas (1).

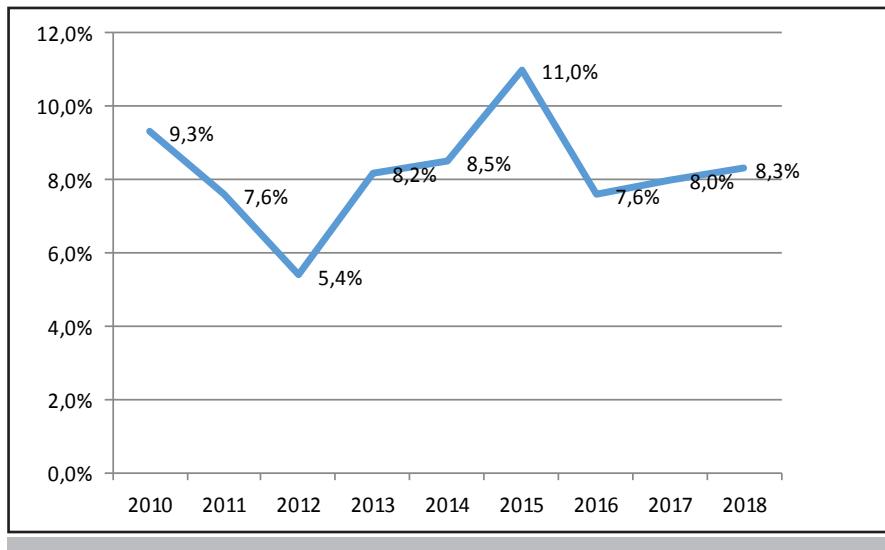


Figura 1. Evolución de la tasa de IN en el HULP

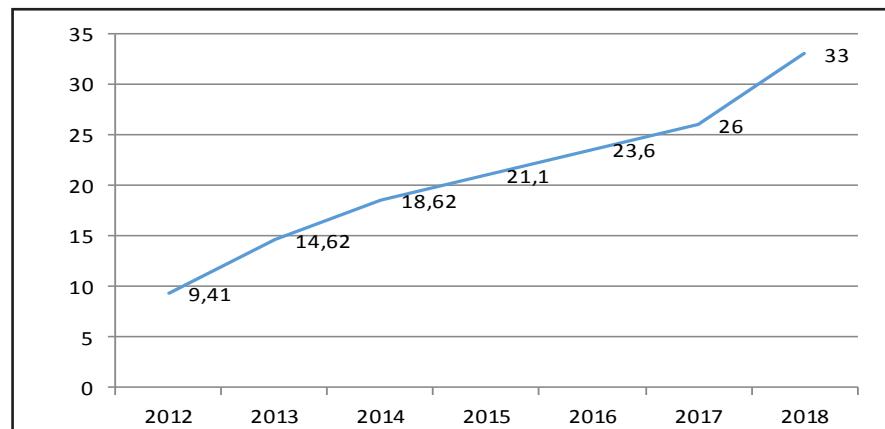


Figura 2. Evolución del uso de solución alcohólica para higiene de manos en el HULP (litros/1000 estancias)

De los 29 pacientes con IN, las localizaciones más frecuentes fueron las bacteriemias (25,71%), seguidas de las neumonías e infecciones urinarias (20% en ambos casos). Esto difiere de los resultados obtenidos a nivel nacional, donde la primera localización fue la quirúrgica (27,15%), seguida de las infecciones urinarias (17,43%) y las neumonías (14,18%).

Por servicios, el número de IN es el siguiente (no se incluyen prevalencias, dado que los intervalos de confianza son demasiado amplios): Cardiología (1); Gastroenterología (1); Medicina

En cuanto a las resistencias a antimicrobianos, en el caso de las IN, se aislaron 5 microorganismos resistentes, mientras que en las infecciones comunitarias fueron 4, siendo los más frecuentes la E. coli resistente a cefalosporinas de 3^a generación (3) y la P. aeruginosa resistente a carbapenemas (3).

Una visión temporal:

Desde 1991 hasta 2018, ha habido importantes oscilaciones en la prevalencia de IN en el Hospital Universitario de La Princesa, con mínimas de 5,4%

en 2012 y máximas de 14,1% en 1992. Al tratarse de un estudio transversal, la variabilidad es muy amplia en los diferentes años (ver figura 1).

Un dato muy importante es el denominador utilizado, que son las camas ocupadas en el momento de la recogida de datos. Se observa un descenso paulatino de pacientes ingresados en los primeros años y más acentuado en los últimos, pasando de un máximo de 518 en 1991 a un mínimo de 313 en 2017, siendo en 2018 un poco mayor (349).

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

Además, hay que añadir que los pacientes ingresados son cada vez más complejos, como muestra el incremento progresivo en la edad media de los mismos (de 57,8 años en 1992 a 69,40 años en 2018).

En 2012 se amplió la recogida de información con el consumo de solución alcohólica para la higiene de manos, y como indicador el consumo en litros por 1000 estancias. En 2018 el HULP tuvo un consumo de 33 litros por 1000 estancias. Como se observa en la figura 2, la tendencia sigue siendo ascendente.

Resumen de datos nacionales del EPINE 2018

Distribución por sexo:

1. Hombres: 51,76%
2. Mujeres 48,24%

Microorganismos. Distribución total:

1. Escherichia Coli: 19,09%
2. Staphilococcus aureus: 9,62%
3. Pseudomonas aeruginosa: 7,88%
4. Klebsiella pneumoniae: 6,04%

Localizaciones de las infecciones adquiridas en el propio centro, en el presente ingreso:

1. Quirúrgicas: 21,19%
2. Respiratorias: 20,91%
3. Urinarias: 20,18%
4. Bacteriemias e IAC: 18,14%
5. Otras localizaciones: 19,57%

Para más información:

- Consultar en la página web: <https://epine.es/>
- Contactar con el Servicio de Medicina Preventiva (teléfono: 915202348)

Precauciones adicionales en el Hospital Universitario de la Princesa: informe 2018

Miguel RUIZ ÁLVAREZ, Laura TEJEDOR ROMERO, Ana HERNÁNDEZ ACEITUNO,

Helena SANDOVAL INSAUSTI y Angels FIGUEROLA TEJERINA

Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario de la Princesa

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

La necesidad de adoptar precauciones adicionales en el hospital es consecuencia del frecuente y estrecho contacto entre pacientes y personal sanitario, del confinamiento que supone la hospitalización y de la mayor susceptibilidad a la infección de algunos de los pacientes ingresados.

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

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

- Se asocian a un incremento de la mortalidad, no porque se trate de patógenos más virulentos sino por las limitadas alternativas terapéuticas.
- Se asocian a un mayor coste sanitario, derivado de una mayor estancia hospitalaria y un mayor consumo de recursos.
- Conlleva una sobreutilización de antimicrobianos de amplio espectro, con el consiguiente riesgo de aparición de nuevas resistencias.
- Y son causa de alarma profesional y social, en particular ante la ocurrencia de brotes epidémicos.

La vigilancia y la prevención de las infecciones debe constituir una prioridad en los centros sanitarios, enmarcada en las estrategias de seguridad del paciente. En el Hospital Universitario de La Princesa disponemos de un sistema de vigilancia y control de los aislamientos hospitalarios cuyos objetivos son:

Objetivo general

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

Objetivos específicos

- Detectar precozmente a los pacientes con infección o colonización por microorganismos epidemiológicamente importantes o altamente transmisibles.
- Detectar y controlar los brotes nosocomiales por este tipo de microorganismos.
- Analizar la evolución temporal y las características clínicas de los pacientes infectados o colonizados por estos microorganismos.

En el presente informe se presentan los resultados de los pacientes con precauciones adicionales del año 2018 en nuestro hospital, globales y por microorganismo, así como su evolución desde 2011.

Incidencia de casos

Durante el año 2018 el Servicio de Medicina Preventiva realizó 894 precauciones adicionales. La incidencia acumulada ha sido de 5,62% y la densidad de incidencia de 7,1 %o pacientes-día de estancia (figura 1).

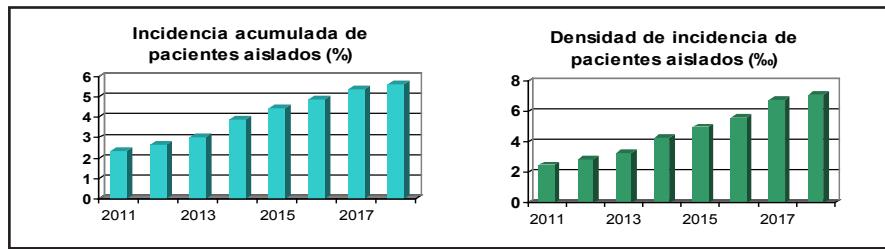


Figura 1. Incidencia acumulada y densidad de incidencia de pacientes aislados durante 2018.

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

podemos afirmar que el aumento en la incidencia de pacientes aislados es consecuencia del incremento de casos de origen no nosocomial.

Al analizar las diferentes variables relacionadas con el origen nosocomial de la primera infección o colonización,

Características de los casos

La frecuencia de los antecedentes de los pacientes con precauciones adicionales es muy similar a los años previos. Así, el 21% estaban diagnosticados de enfermedad renal crónica, el 27% de neoplasia, el 16% de EPOC, el 28% de diabetes mellitus y en el 20% su estado era de inmunosupresión. El 39% de los pacientes aislados se encontraban en situación de desnutrición, el 50% había recibido antibioterapia en los 6 meses previos y el 14% había tenido algún cultivo positivo para BMR en los últimos 6 meses.

El 9% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 10% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 80% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 12% en servicios quirúrgicos y el 7,5% en UCI/REA. En la figura 3 se observa la evolución de esta distribución.

Los servicios con mayor carga de aislamientos en 2018 han sido: Medicina Interna (31%) y Neumología (14%), seguido de Hematología (9%), Cuidados Intensivos (5%) y Urología (4,5%).

Características de los aislamientos

En 2018, el 57,2% de los aislamientos fueron de contacto, 0,4% aéreos por *Mycobacterium tuberculosis*, 0,1% aéreo y contacto por Varicela-Zoster, 0,3% aislamientos de gotitas por meningitis meningocócica y el 41,9% aislamiento de gotitas + contacto por gripe y VRS (ya que los primeros meses de 2018 seguimos aislando a los VRS de esta forma; en la actualidad solo los aislamos en pacientes inmunocomprometidos y solamente de contacto) (figura 4).

Los patógenos más frecuentemente detectados, en el primer cultivo motivo del aislamiento, fueron: las enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEE) y Carbapenemas (ECP) con 268 casos (29,97%), seguidas de Gripe con 298 casos (33,3%), *Clostridium difficile* (CD) con 109 casos (12,2%), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) con 72 casos (8,1%) y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (PAR) con 47 casos (5,3%).

La duración media de las precauciones adicionales ha sido de 7,4 días (DE 7,6) con una mediana de 5 días. Se ha mantenido sin cambios con respecto al último año.

El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue la negativización de los cultivos en el 41% de los casos, el alta hospitalaria en el 51% y



Figura 2. Incidencia de pacientes en aislamiento hospitalario según el tipo de infección.

En 2018, el 34,1% de las infecciones que motivaron el aislamiento fueron de origen nosocomial (figura 2). Este porcentaje ha permanecido constante a lo largo del estudio ($p>0,05$). Por lo que

presencia de enfermedad renal crónica, neoplasia o diabetes mellitus.



Figura 3. Evolución del tipo de servicios con pacientes en aislamiento

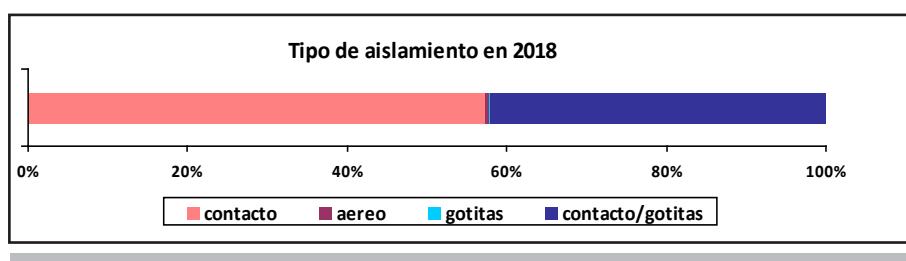


Figura 4. Tipo de aislamientos en 2018.

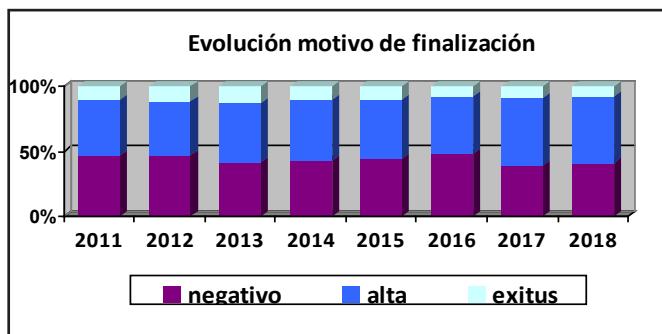


Figura 5. Evolución del motivo de finalización del aislamiento.

por exitus en el 8%, porcentajes similares a años anteriores, siguiendo el mismo patrón desde 2011 (figura 5).

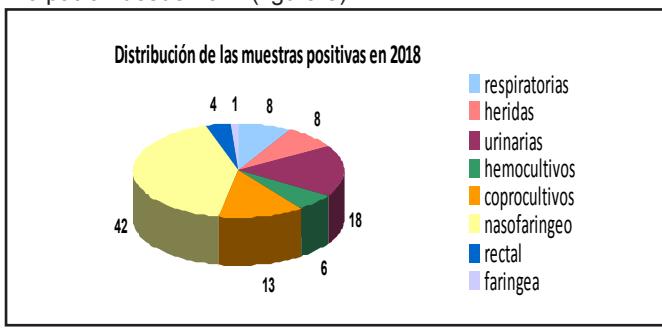


Figura 6. Distribución de la muestras donde se detectaron los microrganismos.

En 2018, las muestras donde se detectaron con mayor frecuencia estos microorganismos han sido las nasofaringeas (42%) seguidas de las urinarias (18%). En la figura 6 se presenta la distribución del primer cultivo motivo del aislamiento.

Debido a la puesta en marcha del Proyecto Resistencia Zero (RZ), que consiste en realizar un muestreo de todos los pacientes que ingresan en la UCI con alto riesgo de desarrollar infecciones, se produjo un importante incremento de los aislamientos solo por colonización (2014 y 2015) que fue disminuyendo en los 2 siguientes años. Aunque en 2017 el porcentaje de

Hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre infección y colonización en los pacientes con estancia previa en UCI, cirugía previa, neoplasia, diabetes mellitus, inmunosupresión y desnutrición, así como BMR previa y antibioterapia previa en los 6 últimos meses.

Respecto al microorganismo implicado, cabe destacar que el 61% de los aislamientos por *Stenotrophomonas maltophilia* resistentes a cotrimoxazol fueron sólo colonizaciones, el 47% de los aislamientos por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes y el 30% de las enterobacterias portadoras de BLEE o Carbapenemasas.

SARM, lo que supone una incidencia de 0,45% y una densidad de incidencia de 0,57%, algo inferior a los últimos años pero sin ser esta diferencia estadísticamente significativa (figura 8). El 71% de estos casos fueron infecciones y el 29% colonizaciones.

El 25% de los pacientes positivos estaban diagnosticados de EPOC, el 44% de diabetes mellitus, el 28% de enfermedad renal crónica, el 17% presentaban neoplasia y el 13% estaban en situación de inmunosupresión.

El 8% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 15% de cirugía previa. El 54% presentaron desnutrición y el 24% habían tenido alguna BMR previa. El 67% había recibido tratamiento antibiótico en los seis meses previos.

Las infecciones más frecuentes por SARM en 2018 han sido las infecciones de piel y partes blandas (40%), seguidas de las respiratorias (32%). En la figura 9 se presenta la distribución de la totalidad de los aislamientos por SARM.

El 43% de los casos (31) fueron infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS). El único factor asociado a la aparición de IRAS en el caso del SARM fue el antecedente de cirugía previa.

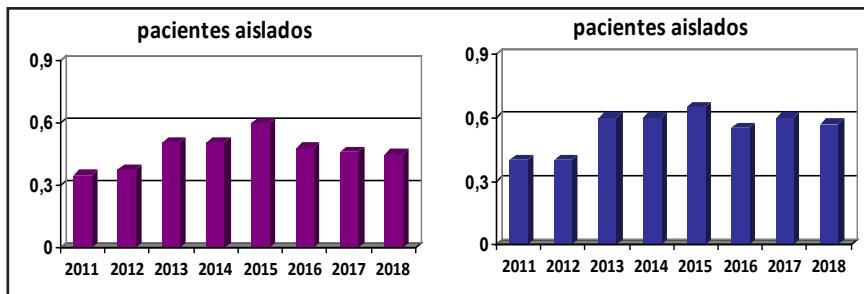


Figura 8. Evolución de la incidencia acumulada y densidad de incidencia de aislamientos por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

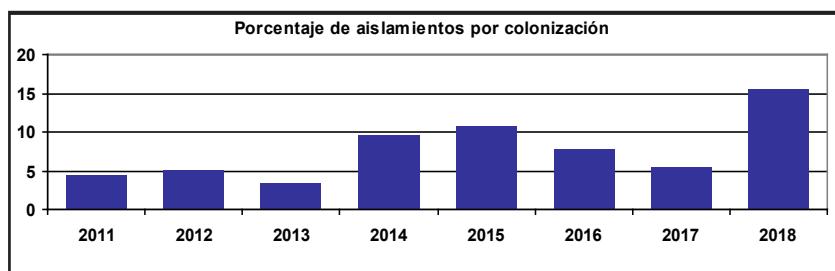


Figura 7. Porcentaje de aislamientos por colonización

aislamientos por solo colonización era del 5%, en 2018 se alcanzó un 15,5% (figura 7).

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

En 2018 identificamos y aislamos a 72 pacientes con cultivos positivos a

La duración media del aislamiento fue de 11 días (DE 11) con una mediana de 9 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido el alta hospitalaria en el 67% de los casos, la negativización de los cultivos en el 22% de los casos y por exitus en el 11%.

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

En 2018 identificamos y aislamos a 47 pacientes ingresados con cultivos positivos a PAR, lo que supone una incidencia de 0,30% y una densidad de

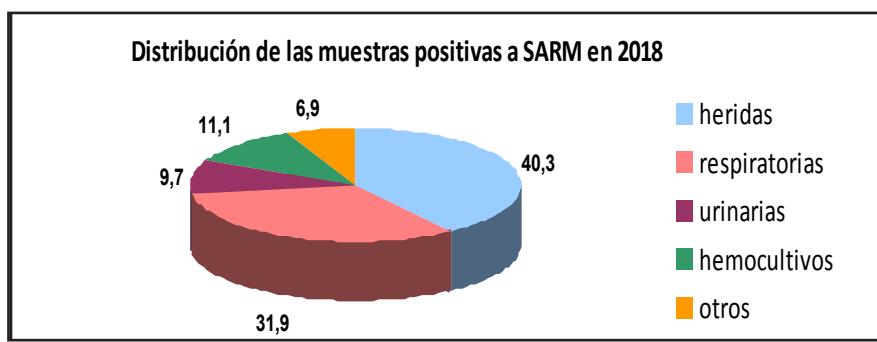


Figura 9. Distribución de las muestras con aislamientos por SARM

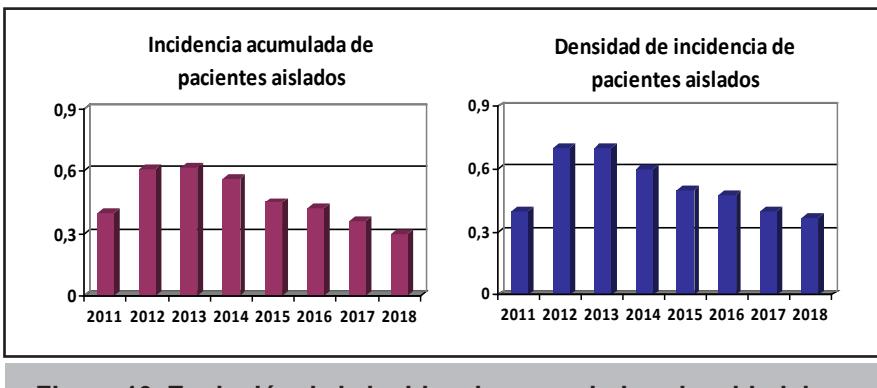


Figura 10. Evolución de la incidencia acumulada y densidad de incidencia de aislamientos por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem.

incidencia de 0,37% pacientes-día de estancia. En los gráficos se observa un descenso, tanto en la incidencia como en la densidad de incidencia, de aislamientos por PAR desde el año 2013 (figura 10).

El 43% de los casos estaban diagnosticados de neoplasia, el 38% de diabetes mellitus, el 23% de EPOC y el 21% de enfermedad renal crónica. El 21% presentaron antecedente de

multirresistencia previa. El 53% de los casos de PAR fueron infecciones, frente al 47% de colonizaciones, el doble que el año pasado.

Las localizaciones con PAR más frecuentes en 2018 han sido las respiratorias (34%) y las heridas (34%). En la figura 11 se presenta la distribución de la totalidad de los aislamientos por PAR.

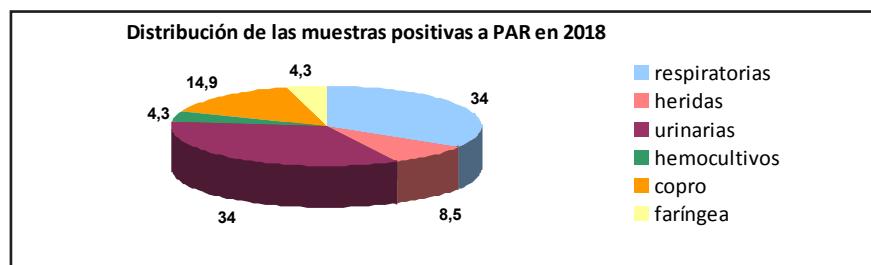


Figura 11. Distribución de las muestras con aislamientos por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem

ingreso en UCI y el 13% de cirugía previa. Un 51% presentó desnutrición y un 19% inmunosupresión. El 83% de los pacientes aislados por PAR habían recibido tratamiento antibiótico previo, y el 38% habían tenido una BMR previa.

El 68% de los pacientes con cultivos positivos a PAR en 2018 han sido IRAS. El único factor asociado a la aparición de IRAS fue el antecedente de bacteria

Se han aislado 7 pacientes colonizados por PAR en tracto gastrointestinal sin infección clínica, identificados mediante coprocultivo y/o exudado rectal, lo que supone el 15% del total de aislamientos por PAR en 2018 (14% en 2017, 24% en 2015, 6% en 2014, 11% en 2013).

La duración media del aislamiento fue de 11 días (DE 9) con una mediana

de 8 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la negativización de los cultivos en el 30% de los casos, el alta hospitalaria en el 55% de los casos y por exitus en el 15%.

Aislamientos por enterobacterias multirresistentes (BLEE/EPC)

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

Las betalactamasas (BLEE) son enzimas con la capacidad de hidrolizar la mayoría de penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos, por lo que dificultan el tratamiento de las infecciones relacionadas con las bacterias productoras de las mismas.

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

En 2018, identificamos y aislamos a un total de 254 pacientes ingresados con cultivos positivos a Enterobacterias productoras de BLEE y/o EPC, lo que supone una incidencia de 1,6% y una densidad de incidencia de 2% pacientes-día de estancia.

El 28% estaban diagnosticados de neoplasia, el 26% de diabetes mellitus, el 24% de enfermedad renal crónica, el 22% presentaban inmunosupresión y el 8% EPOC. El 15% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 19% de cirugía previa. El 49% presentaba desnutrición. Un 23% había tenido una BMR previa y un 63% tratamiento antibiótico previo.

En el momento del aislamiento, el 64% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 26% en servicios quirúrgicos y el 9% en UCI/REA. La duración media del aislamiento fue de 10 días (DE 11) con una mediana de 7 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la negativización de los cultivos en el 22% de los casos, el alta hospitalaria en el 67% de los casos y por exitus en el 11%.

El 50% de los pacientes con cultivos positivos a Enterobacterias BLEE/EPC en 2018 han sido IRAS. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las IRAS y el antecedente de UCI, de cirugía previa, así como la

presencia de neoplasia, inmunosupresión o desnutrición.

El porcentaje de infecciones fue del 71%, y el porcentaje de pacientes con cultivos positivos pero sin clínica del 29% (colonizaciones). Al analizar las diferencias entre los pacientes infecta-

Los microorganismos portadores de BLEE y/o de EPC en 2018 fueron *Klebsiella* (50%), *E.coli* (42%), *Enterobacter* (6%), *Proteus* (1%), *Serratia* (0,5%) y *Citrobacter* (0,5%) (figura 13). Dado que una vez que en el laboratorio se detecta una carbapanemasa no siempre se busca si también hay una

BLEE, no podemos dar datos exactos sobre la distribución de ambos mecanismos de resistencia. Basándonos en el motivo por el que fueron aislados, y no en el tipo de resistencias que portan, podemos decir

que de los 254 pacientes aislados por BLEE y/o EPC, el 61% lo fue por BLEE y el 39% por EPC.

dos y los sólo colonizados, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el servicio donde estaban ingresados, ya que en la UCI se realiza búsqueda activa de colonización al in-

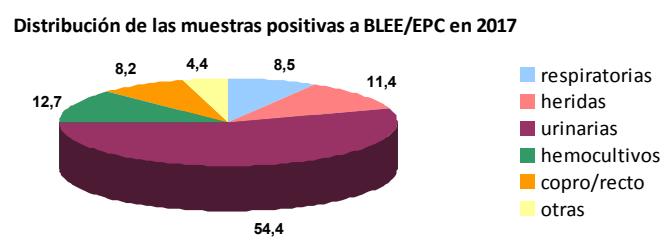


Figura 12. Distribución de las muestras con aislamientos por enterobacterias BLEE/EPC

que de los 254 pacientes aislados por BLEE y/o EPC, el 61% lo fue por BLEE y el 39% por EPC.

En el momento del aislamiento, el 85% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 9% en servicios quirúrgicos y el 6% en UCI/REA.

La duración media del aislamiento fue de 8 días (DE 7) con una mediana de 7 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la finalización del tratamiento y ausencia de clínica en el 43% de los casos, el alta hospitalaria en el 48% y el exitus en un 9%.

El 9% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 10% de cirugía previa. El 21% estaban diagnosticados de enfermedad renal crónica, el 44% de neoplasia, el 18% de EPOC, el 19% de diabetes mellitus, un 33% estaba en estado de inmunosupresión y el 51% presentaron desnutrición. El 13% había tenido una BMR previa y el 70% había recibido antibioterapia previa en los últimos seis meses.

El 60% de los casos fueron IRAS. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los casos de IRAS y los casos comunitarios, asociándose a las IRAS los antecedentes de UCI y cirugía, y varias de las comorbilidades analizadas (neoplasia, EPOC, inmunosupresión y desnutrición), así como la presencia de BMR previa o el tratamiento antibiótico previo.

Gripe

Identificamos y aislamos a 298 pacientes ingresados con cultivos positivos al virus de la gripe, lo que ha supuesto una incidencia del 1,9% de todos los ingresos hospitalarios de 2018.

El 28% estaban diagnosticados de diabetes mellitus, el 19% de enfermedad renal crónica, el 18% de EPOC, el 20% de neoplasia, el 14% estaban en estado de inmunosupresión y el 26% presentaban desnutrición. Un 4% había tenido una BMR previa y el 27% había recibido tratamiento antibiótico en los seis meses previos. El 2% tenía antecedentes de UCI previa y el 1% de cirugía previa.

El 27,8% de los casos fueron IRAS, muy superior al año pasado. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los casos de IRAS frente al resto en los pacientes con EPOC, desnutrición, presencia de BMR previa y antecedentes de UCI y cirugía.

El 89% ingresaron en servicios médicos, el 4% en UCI/REA y un 7% se encontraban en servicios quirúrgicos. La duración media del aislamiento fue

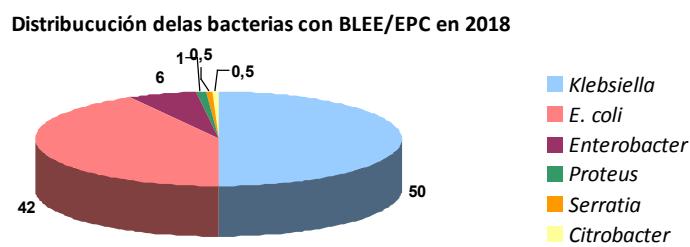


Figura 13. Distribución de los microorganismos portadores de BLEE y/o de EPC en 2018

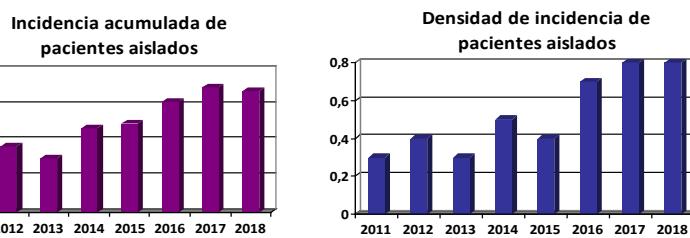


Figura 14. Evolución de la incidencia acumulada y densidad de incidencia de aislamientos por Clostridium difficile

greso de los pacientes de alto riesgo (Proyecto Resistencia Zero)

Las localizaciones con enterobacterias BLEE/EPC más frecuentes en 2018 han sido las infecciones urinarias (51%), seguidas de las bacteriemias (18%). En la figura 12 se presenta la distribución de la totalidad de los aislamientos por BLEE/EPC.

Aislamientos por *Clostridium difficile* (CD)

En 2018 identificamos y aislamos a 109 pacientes con cultivos positivos a CD, lo que supone una incidencia de 0,7% y una densidad de incidencia de 0,9%, cifras similares a las del año anterior (figura 14).

de 4 días (DE 3) con una mediana de 4 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue en el 64% de los casos el fin del periodo de contagiosidad, el alta hospitalaria en el 34% y el exitus en un 2%.

Aislamientos por *Stenotrophomonas maltophilia* resistente a Cotrimoxazol

En 2018 identificamos y aislamos a 18 pacientes ingresados con cultivos positivos a *S. maltophilia* resistente a cotrimoxazol (STNO), lo que supone una incidencia de 0,1% y una densidad de incidencia de 0,1‰ pacientes-día de estancia.

El 56% de los casos estaban diagnosticados de neoplasia, el 22% de EPOC y el 17% de enfermedad renal crónica. El 28% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 28% de cirugía previa. Un 61% presentó desnutrición y un 56% inmunosupresión. El 78% de los pacientes aislados por STNO habían recibido tratamiento antibiótico previo.

El 83% de los pacientes con cultivos positivos a STNO en 2018 han sido IRAS, constituyendo uno de los microorganismos con mayor porcentaje de transmisión nosocomial. Ningún factor se asoció a la aparición de IRAS. El 39% de los casos fueron infecciones y el 61% colonizaciones.

Las localizaciones con STNO más frecuentes en 2018 han sido las respiratorias (50%) y los coprocultivos (28%). En la figura 15 se presenta la distribución de la totalidad de los aislamientos por STNO.

El 61% ingresaron en servicios médicos, el 28% en UCI/REA y un 11% se encontraban en servicios quirúrgicos. La duración media del aislamiento fue de 12 días (DE 6) con una mediana de 11 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la

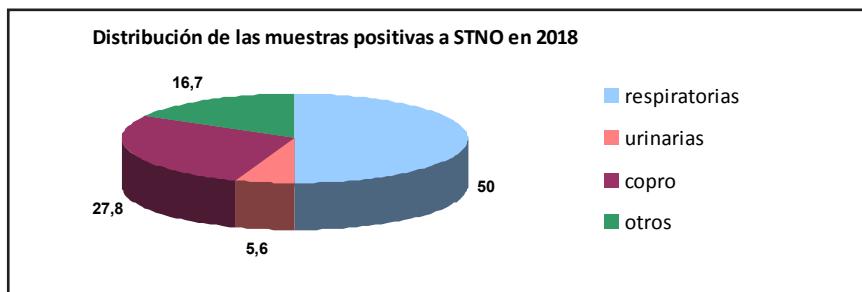


Figura 15. Distribución de las muestras positivas a *Stenotrophomonas maltophilia* resistente a Cotrimoxazol

negativización de los cultivos en el 22% de los casos, el alta hospitalaria en el 50% de los casos y por exitus en el 28%.

CONCLUSIONES

1. En el Hospital Universitario de La Princesa observamos una tendencia creciente en la incidencia de los pacientes que precisan precauciones adicionales durante su ingreso hospitalario en los últimos años. Este aumento es estadísticamente significativo.
2. Como consecuencia de las mejoras implementadas en el sistema de vigilancia y los sistemas de alertas microbiológicas, la incidencia de aislamientos por infecciones / colonizaciones nosocomiales ha permanecido constante a lo largo de estos últimos años, mientras se observa un importante incremento en la detección de pacientes que ingresan con patógenos que precisan aislamiento hospitalario.
3. Durante 2018, los patógenos que más frecuentemente han sido motivo de precauciones adicionales fueron: las enterobacterias productoras de betalactamasas y carbapenemasas, seguidas del virus de la gripe, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes.
4. En el momento de indicar las precauciones adicionales los pacientes se encontraban ingresados mayoritariamente en servicios médicos, frente a los quirúrgicos o UCI/REA; siendo Medicina Interna y Neumología los servicios donde se observa una mayor carga de aislamientos.
5. En 2018, la duración media de las precauciones adicionales ha sido de 7,4 días. El motivo de finalización del aislamiento fue la negativización de los cultivos en el 41% de los casos, el alta hospitalaria en el 51% y por exitus en el 8%.
6. Podemos concluir que los sistemas de aislamientos hospitalarios, establecidos de forma coordinada entre los Servicios de Microbiología y Medicina Preventiva, cuando cuentan con el apoyo e implicación de la Dirección, obtienen mayores éxitos y repercuten en mejores resultados en la seguridad del paciente.



"Los medicamentos sujetos a una vigilancia más estricta de su seguridad se identifican por un triángulo negro (▼) y son aquellos que contiene nuevos principios activos, son medicamentos biológicos de reciente autorización o requieren datos o estudios adicionales posteriores a la autorización."

INVESTIGACION

Los ensayos clínicos suponen un ahorro para los centros sanitarios

Diana María CAMPODÓNICO

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital universitario de la Princesa

El lunes 20 de mayo se celebró el Día Mundial del Ensayo Clínico, por lo que vamos a revisar los beneficios que producen en el sistema sanitario.

Cada nuevo medicamento que llega a los pacientes tiene detrás uno o, por lo general, varios ensayos clínicos exitosos. El ensayo clínico, que en la inmensa mayoría de los casos (ocho de cada diez en España) está patrocinado por la industria farmacéutica, representa la etapa final de esa compleja, prolongada (10-12 años de etapa pre-clínica) y arriesgada carrera de fondo que supone la I+D (Investigación + Desarrollo) de los nuevos medicamentos.

Aun contando con el elevado riesgo de fracaso (sólo una de cada 10.000 moléculas investigadas llega a convertirse en un medicamento aprobado), todo el camino de la I+D biomédica, y en especial el ensayo clínico, repre-

farmacéuticas y miembros de organizaciones de pacientes tienen su papel en la investigación clínica de nuevos tratamientos, y todos ellos son copartícipes del éxito colectivo que supone la generación de nuevo conocimiento científico y de nuevas terapias para beneficio de los pacientes.

El aspecto más conocido de la innovación farmacéutica son las enormes aportaciones a la salud de los nuevos tratamientos, que no debe eclipsar otros beneficios que para la economía y el tejido productivo y de I+D de los países tienen los ensayos clínicos. Durante el período 2005-2017 la AEMPS ha autorizado 9.267 ensayos clínicos. Cerca del 78% de los ensayos clínicos autorizados fueron promovidos por laboratorios farmacéuticos.

Otro efecto económico clave, son los ahorros de costes que los ensayos clí-

Así, en los últimos 10 años se han publicado diversos estudios, elaborados en su mayoría por los servicios de farmacia de los propios hospitales, que reflejan esta realidad y cuantifican el coste evitado para el centro por la realización de ensayos clínicos en sus instalaciones (ver tabla 1). En concreto, calculan el importe económico de los medicamentos que deberían haber recibido según protocolo los pacientes incluidos en los ensayos y que el hospital finalmente no tuvo que asumir, puesto que es el promotor del ensayo (una compañía farmacéutica en más del 80% de los casos) la que financia tanto esos tratamientos como los fármacos en investigación. Los estudios no incluyen la medicación concomitante ni otros gastos asociados al tratamiento (personal, material, etcétera), que también los sufragia el promotor del ensayo y que incrementan el potencial ahorro.

De hecho, en marzo de este año, en la Conferencia de las Plataformas de Investigación Biomédica, en Madrid, el director del Instituto de Investigación del Vall d'Hebron, Joan Comella, cifró el ahorro generado en su centro por la actividad investigadora en 2018 en 25 millones de euros en total, 18,5 millones sólo en oncología. Comeilla explicó que uno de cada tres pacientes con cáncer tratados en su centro está en un ensayo clínico, con coste cero por tanto para el hospital.

Como resumen, teniendo en cuenta lo anterior, todos los datos, aun aislados, apuntan a que la realización de ensayos clínicos en hospitales y centros de investigación españoles tiene consecuencias muy positivas para todos los agentes implicados: para el sistema sanitario, porque los ensayos atraen inversiones económicas para los cen-

Tabla 1. Costes ahorrados por paciente y por centro relacionados con ensayos clínicos en estudios realizados en varios centros españoles.

Centro Sanitario	Ensayos	Pacientes	Período	Costes Ahorrados	
				Por centro (millones euros)	Por paciente (miles de euros)
Hospital universitario de La Paz ONCOLOGÍA	50	155	2017 - 2018	1,5	10
Hospital Vall d'Hebron ONCOLOGÍA	889	2879	2014- 2016	20,03	9,1
Hospital Virgen de la salud ONCOLOGÍA	23	106	2004-2013	1,5	13,9
Complejo Universitario Insular Materno Infantil CANCER DE PULMÓN	12	69	2016	0,5	6,9
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña CANCER DE PULMÓN	5	136	1996 - 2012	0,7	5,7
ENFERMEDADES RARAS REUMATOLOGÍA	11	19	2009-2014	2,7	141,5
	44	297	2001-2012	2,8	9,4
Hospital Gregorio Marañón CANCER DE MAMA	37	89	2014-2016	0,9	10,7

senta un esfuerzo colectivo y multidisciplinar.

Así, investigadores de distintos ámbitos, profesionales sanitarios (y en especial médicos), gestores de centros sanitarios y de investigación, responsables de las administraciones sanitarias, profesionales de las compañías

farmacéuticas promovidos por la industria farmacéutica generan en los centros sanitarios donde se desarrollan. Un buen ejemplo de esta realidad, también poco conocida fuera del ámbito asistencial, son los ensayos clínicos realizados en España.

etros; para los profesionales sanitarios, porque suman reputación y experiencia al complementar su labor asistencial con la investigadora, y para la industria farmacéutica, porque puede contar con profesionales sanitarios e instalaciones clínicas adecuadas para impulsar su actividad investigadora y desarrollo de nuevos medicamentos. Pero, sobre todo, **los ensayos clínicos son beneficiosos para los pacientes, que gracias a ellos pueden tener acceso temprano a los tratamientos más innovadores**, aún no autorizados, lo que en determinadas patologías, y cuando otros tratamientos han fracasado, pue-

de significar la propia supervivencia.

Uno de los factores más importantes que están detrás de este incremento en los ensayos más complejos es la reducción de los tiempos de puesta en marcha de los proyectos (desde la presentación de la documentación hasta la incorporación del primer paciente), cuyo plazo medio se sitúa en 132 días, prácticamente dos meses menos que en 2004, cuando el plazo era de 191 días.

La reducción de plazos se ha intensificado además a raíz de la entrada en

vigor en 2016 del nuevo Real Decreto de Ensayos Clínicos, que ha mejorado las condiciones para la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.

NOTA: Artículo resumido y adaptado de: Farmaindustria. Ensayos clínicos, claves para desarrollar nuevos fármacos y valiosos para la economía y el ahorro de costes sanitarios. Disponible en: <http://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/ensayos-clinicos-claves-para-desarrollar-nuevos-farmacos-y-valiosos-para-la-economia-y-el-ahorro-de-costes-sanitarios/>

FARMACOVIGILANCIA

Tofacitinib (▼Xeljanz): se contraindica el uso de 10 mg 2 veces al día en pacientes con alto riesgo de embolia pulmonar

Información para profesionales sanitarios

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 17 de mayo de 2019

Referencia: MUH (FV), 7/2019

Los datos preliminares de un ensayo clínico han mostrado un aumento del riesgo de embolia pulmonar y mortalidad global en pacientes de 50 años o mayores con artritis reumatoide y al menos un factor de riesgo cardiovascular, tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día. Por ello se ha iniciado una revisión del balance beneficio-riesgo en sus indicaciones autorizadas.

Como medida temporal, mientras se lleva a cabo esta revisión, se ha contraindicado el uso de tofacitinib 10 mg dos veces al día en pacientes con alto riesgo de embolia pulmonar. Los pacientes actualmente en tratamiento con esta dosis deberán cambiar su tratamiento a otra alternativa terapéutica.

Se recomienda a los pacientes no suspender el tratamiento ni cambiar la dosis del medicamento sin consultar previamente con su médico.

Los resultados preliminares de un ensayo clínico en curso (A3921133) han mostrado un incremento del riesgo de embolismo pulmonar (EP) y de mortalidad global en pacientes con artritis reumatoide (AR) de 50 años o mayores y al menos un factor de riesgo cardiovascular, tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día. Por este motivo se ha iniciado una revisión del balance beneficio-riesgo de tofacitinib (Xeljanz®) en sus indicaciones autorizadas y se han introducido restricciones de uso de manera provisional.

Este ensayo clínico fue diseñado para evaluar la seguridad de tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día en comparación con inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), en pacientes con AR.

En los resultados preliminares se han observado 19 casos de EP en 3.883 años-paciente de tratamiento en el grupo tratado con 10 mg de tofacitinib dos veces al día, en comparación con 3 casos de EP en 3.982 años pa-

ciente del grupo tratado con anti-TNF. Adicionalmente, hubo 45 casos de muerte por cualquier causa en 3.897 años-paciente en el grupo tratado con tofacitinib 10 mg dos veces al día comparado con 25 casos en 3.982 años-paciente en el grupo anti-TNF.

Tofacitinib está actualmente autorizado para las siguientes indicaciones (ver ficha técnica de Xeljanz®):

- Artritis Reumatoide y Artritis Psoriásica (AP). En ambos tipos de artritis la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día. Se utiliza en combinación con metotrexato (en la AR, tofacitinib puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con este no resulte adecuado)
- Colitis Ulcerosa (CU). La dosis recomendada es de 10 mg dos veces al día durante las primeras 8 semanas de tratamiento (fase de inducción), seguida de 5 mg dos

veces al día (fase de mantenimiento).

Mientras se lleva a cabo la revisión del balance beneficio-riesgo y hasta que se conozcan las conclusiones definitivas de la misma, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios de las medidas provisionales y recomendaciones establecidas:

- **Se contraindica el uso de tofacitinib 10 mg, 2 veces al día, en pacientes que presenten uno o más de los siguientes factores de riesgo para EP: insuficiencia cardíaca, trastornos hereditarios de la coagulación, antecedentes personales de tromboembolismo venoso (ya sea trombosis venosa profunda o embolia pulmonar), uso de anticonceptivos hormonales combinados o de terapia hormonal sustitutiva, neoplasia, o cirugía mayor reciente.**

- Adicionalmente, se deberán considerar otros factores de riesgo como obesidad ($IMC > 30$), tabaquismo, edad o que estén immobilizados para el tratamiento con tofacitinib 10 mg, 2 veces al día.
- Los pacientes actualmente en tratamiento con tofacitinib 10 mg, 2 veces al día, deberán consultar con su médico y aquellos de alto riesgo de EP deberán cambiar el tratamiento a otra alternativa terapéutica.
- En pacientes con AR y AP deberá utilizarse tofacitinib exclusivamente a la dosis autorizada para el tratamiento de dichas patologías: 5 mg 2 veces al día.
- En todos los pacientes en tratamiento con tofacitinib, con independencia de su indicación, se debe realizar un seguimiento para detectar signos y síntomas sugestivos de embolia pulmonar, instruyéndoles para que soliciten atención médica de inmediato si experimentan dichos síntomas.
- Se recomienda a los pacientes no suspender el tratamiento ni cambiar la dosis del medicamento sin consultar previamente con su médico.

La ficha técnica y prospecto de Xeljanz se actualizarán para incorporar esta nueva información de seguridad. Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en www.notificaRAM.es.

Anticoagulantes orales directos: no recomendados en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes de trombosis

Información para profesionales sanitarios

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 20 de mayo de 2019

Referencia: MUH (FV), 8/2019

Los resultados de un estudio indican que la administración de rivaroxaban incrementa el riesgo de eventos trombóticos en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes de trombosis. Este riesgo también podría estar aumentado con el uso de otros anticoagulantes orales directos (ACOD). En consecuencia, no se recomienda el uso de anticoagulantes orales directos en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes personales de trombosis, especialmente si son positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos.

En septiembre de 2018 se publicaron los resultados de un estudio (1) multicéntrico, aleatorizado y abierto, cuyo objetivo principal era evaluar el riesgo de trombosis (arterial o venosa), sangrado mayor y muerte de causa vascular de rivaroxaban frente a warfarina, en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) con antecedentes de trombosis y resultados positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína).

Tras el reclutamiento de 120 pacientes (59 en el grupo de rivaroxaban y 61 en el de warfarina) y una media de seguimiento de 569 días, el estudio se interrumpió prematuramente al observarse un exceso fundamentalmente de eventos tromboembólicos entre los pacientes que recibían rivaroxaban.

En concreto, se produjeron acontecimientos tromboembólicos en 7 pacientes (12%) tratados con rivaroxaban (4 ictus isquémicos y 3 infartos de miocardio), mientras que no se identificaron acontecimientos tromboembólicos entre los pacientes que recibían warfarina.

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) tras evaluar los resultados de este estudio y revisar la información disponible, recomienda no utilizar ACOD en la prevención de acontecimientos tromboembólicos en pacientes con SAF y antecedentes personales de trombosis.

Para apixaban, edoxaban y dabigatran etexilate los datos disponibles son más limitados ya que no se han completado ensayos clínicos en pacientes con SAF (existe un estudio en marcha con apixaban del cual aún no hay resultados disponibles), no obstante se considera que podría tratarse de un efecto de clase por lo que las consideraciones realizadas para rivaroxaban son extensibles al resto de ACOD: apixaban (Eliquis), dabigatran etexilate (Pradaxa), edoxaban (▼Lixiana), rivaroxaban (▼Xarelto).

De acuerdo con ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa a los profesionales sanitarios:

- En pacientes con SAF y antecedentes personales de trombosis, el uso de ACOD en comparación

con el uso de antagonistas de la vitamina K, puede aumentar el riesgo de eventos trombóticos.

- Por ello, no se recomienda la administración de rivaroxaban, apixaban, edoxaban o dabigatran exilate en pacientes con SAF que tengan antecedentes de trombosis, especialmente si son positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína).
- En aquellos pacientes con SAF (especialmente si son positivos a los tres anticuerpos citados), que estén tomando rivaroxaban, apixaban, edoxaban o dabigatran exilate para la prevención de acontecimientos tromboembólicos, deberá evaluarse la conveniencia de continuar con el tratamiento y considerar la posibilidad de cambiar a un antagonista de la vitamina K.

Esta nueva información de seguridad se incorporará próximamente a las fichas técnicas y prospectos de Eliquis, Lixiana, Pradaxa y Xarelto.

REFERENCIAS

- Pengo et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018; 32:1365-71.

Prolia® (denosumab): posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 5 de junio de 2019

Referencia: MUH (FV), 9/2019

Se han notificado casos de fracturas, algunas múltiples, tras la suspensión del tratamiento con Prolia® (denosumab).

Se recuerda que Prolia® únicamente se debe de utilizar en pacientes con elevado riesgo de fracturas y se recomienda a los profesionales sanitarios considerar, antes de comenzar a tratar al paciente, la posible aparición de fracturas vertebrales múltiples al retirar el tratamiento.

Cuando se interrumpe el tratamiento se deben seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica en relación con la estrategia terapéutica a seguir además de realizar una estrecha vigilancia del paciente.

Prolia® (denosumab) es un medicamento autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas; para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas, y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoïdes en adultos con riesgo elevado de fracturas.

Aunque no existe una caracterización completa de este riesgo y no se ha modificado la ficha técnica del medicamento, existe preocupación por los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) de fracturas vertebrales (algunas múltiples) tras la suspensión del tratamiento. Por este motivo, la AEMPS ha tratado este tema en el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano con la participación de expertos en el tratamiento de la osteoporosis, con el objetivo de revisar la información disponible y valorar si se pueden establecer recomendaciones sobre el manejo de este posible riesgo.

Información disponible

Hasta el 26 de abril de 2019, se han notificado al SEFV 64 casos de fracturas vertebrales tras la suspensión del tratamiento con Prolia® (diagnosticadas después de seis meses tras la última dosis administrada). En 44 de estos 64 casos notificados las fracturas fueron múltiples, en 2 se notificó una sola fractura y en 18 de ellos se desconoce. También se han publicado series de casos en nuestro ámbito (1).

No obstante, no se pueden obtener frecuencias de los datos de notificación espontánea, ni pueden determinarse factores de riesgo para la aparición de fracturas tras la suspensión del tratamiento.

Respecto a los datos procedentes de estudios sobre fracturas vertebrales tras la suspensión del tratamiento, fundamentalmente proceden de un subanálisis a posteriori del estudio FREEDOM (2), por lo que estos datos deben manejarse con precaución. En este subanálisis se observó que tras la suspensión del tratamiento con denosumab o con placebo, la tasa de fracturas vertebrales fue similar en las pacientes independientemente del producto recibido (tasa de incidencia por 100 años-paciente: denosumab 7,1 [IC95% 5,2-9,0]; placebo 8,5 [IC95% 5,5-11,5]). Sin embargo, la tasa de fracturas múltiples tras la suspensión fue superior para denosumab que para placebo (4,2 [IC95% 2,8-5,7] vs 3,2 [IC95% 1,4-5,5]). Adicionalmente, los resultados indican un riesgo de fractura vertebral múltiple cuatro veces mayor (Odds Ratio 3,9 [IC95% 2,1-7,2]) en las pacientes con fracturas previas al tratamiento respecto a las que no las tenían.

Conclusiones e incertidumbres

Los casos notificados de fracturas vertebrales múltiples y el incremento de riesgo observado en el subanálisis del estudio FREEDOM en pacientes con fractura previa, apuntan a un riesgo incrementado de éstas tras la suspensión del tratamiento. La información disponible no permite identificar los pacientes que pudieran estar expuestos a un mayor riesgo de fracturas múltiples

tras la retirada del medicamento.

Sería necesario llevar a cabo estudios específicos que cuantifiquen el riesgo de fracturas tras la suspensión del tratamiento, en particular de fracturas múltiples, así como los posibles factores asociados.

Respecto a la mejor estrategia terapéutica tras la interrupción de denosumab, algunas guías clínicas (3, 4) recomiendan utilizar otro fármaco antiresortivo tras su suspensión, aunque se reconoce que la evidencia científica sobre sus efectos es muy limitada.

En base a lo expuesto, la AEMPS recomienda a los médicos prescriptores:

- Utilizar denosumab (Prolia®) sólo en pacientes de alto riesgo de fracturas y en el contexto de sus indicaciones autorizadas.
- Antes de iniciar un tratamiento con denosumab, considerar el posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples que puede ocurrir tras su suspensión, consultando previamente con un especialista en el tratamiento de la osteoporosis.
- Informar a los pacientes, antes de iniciar el tratamiento, sobre este posible riesgo y advertirles de que no suspendan el tratamiento sin consultar previamente con su médico.
- Si se interrumpe el tratamiento con denosumab, seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica en relación a la estrategia terapéutica a seguir

- y llevar a cabo una vigilancia estrecha del paciente.
- Además, se recuerda que denosumab puede ocasionar osteonecrosis del maxilar y que deben llevarse a cabo las acciones preventivas recomendadas (https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguirad/2014/NI-MUH_FV_13-2014-
- Denosumab.htm), informando detalladamente al paciente, para lo que se puede utilizar la tarjeta de información para el paciente (<https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/16/615>).**

REFERENCIAS

- Fernández E., Benavent D., Bonilla G., et al. Rebound-associated multiple vertebral fractures after discontinuation of denosumab: nine cases report. Ann Rheum Dis, 2018.
- Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM Trial and its Extension. J Bone Miner Res 2018;33: 190-198.
- Sociedad Española de Reumatología. Recomendaciones SER sobre osteoporosis (2018). Disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones_OP_DEF.pdf
- Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis (updated July 2018) <https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/NOGG%20Guideline%202017.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.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sccc.htm

Sociedad Española de Radiología Médica

RECOMIENDA

- No hacer radiografía simple de cráneo de manera rutinaria en pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE), excepto confirmación o sospecha de TCE de causa no accidental.
- No hacer radiografía simple de abdomen en el niño y adolescente de forma rutinaria con dolor abdominal agudo, salvo sospecha de obstrucción o perforación intestinal.
- No hacer radiografía de pelvis en paciente politraumatizado si se va a practicar una Tomografía Computarizada de cuerpo completo.
- No hacer Tomografía Computarizada ni Resonancia Magnética en niños con convulsión febril simple.
- No hacer resonancia de cribado de cáncer de mama en mujeres asintomáticas sin factores de riesgo.

Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física

RECOMIENDA

- No utilizar vendajes neuromusculares adhesivos, de forma indiscriminada y como primera línea de tratamiento, para disminuir dolor y mejorar la funcionalidad en toda patología neuromuscular.
- No emplear, de manera sistemática, láseres de baja intensidad para el tratamiento del dolor osteomuscular, sin estimar posible respuesta en función de la etiología.
- No realizar pruebas de imagen (radiografía, RNM, TAC) en pacientes con dolor lumbar agudo sin signos de alarma.
- En el tratamiento del síndrome femoropatelar, no utilizar modalidades terapéuticas físicas (termoterapia, TENS, ...) de forma aislada.
- No recomendar reposo en cama en pacientes con dolor lumbar agudo o subagudo.

CASOS FARMACOTERÁPICOS

Derrame pleural por dasatinib

Historia Clínica:

Hombre de 31 años, diagnóstico en 2005 de síndrome mieloproliferativo crónico tipo Leucemia Mieloide Crónica. Empieza en 2011 con dasatinib 70 mg/12 h como tratamiento de tercera línea (primera línea: hidroxiurea; segunda línea: imatinib). A los 3 meses de tratamiento presenta respuesta hematológica completa (RHC) y respuesta citogenética completa (RCC). En diciembre de 2011 presenta disnea progresiva, derrame pleural y pericárdico secundario a hipertensión pulmonar (HTP), estudiándose las etiologías posibles con resultado negativo, interpretándose el cuadro como HTP secundaria al uso de dasatinib. En este momento los niveles valle de dasatinib eran de 2,63 ng/mL. Se discontiúa el tratamiento con dasatinib, se instaura tratamiento sintomático con sildenafilo, espironolactona, digoxina y metilprednisolona. Evoluciona favorablemente sin secuelas. A los 3 meses se reinicia el tratamiento con dasatinib 100 mg/día con lo que la concentración valle es de 1,43 ng/mL.

Después de 2 años, continúa en RHC y Respuesta Molecular Mayor-MR5.0 (% BCR-ABL: indetectable), manteniendo concentraciones valle inferiores a 1,5 ng/mL. Los efectos adversos relacionados al uso de dasatinib más frecuentes no hematológicos en general son: retención hídrica (8%); derrame pleural (5%); diarrea (3%), rash cutáneo (1%), cefalea (1%), hemorragia (6%), fatiga (2%), náuseas (1%) y disnea (4%). La incidencia de derrame pleural grado 3-4 en pacientes tratados con LMC en FC fue de un 4%. Este efecto es más común en pacientes con enfermedad avanzada

(FA: 5% y CB: 10%). La edad también parecía influir siendo más frecuente en pacientes mayores de 65 años. En el estudio fase III de optimización de dosis se demostró una menor incidencia de derrame pleural en pacientes con dosis de 100 mg/día vs 70 mg/12 h (7% vs 16%) p=0.024. Los mecanismos por los cuales se produce el derrame pleural no están totalmente aclarados y posiblemente sea multifactorial. Podría estar relacionado con retención hídrica resultante de una inhibición no específica del PDGFR-beta u otras cinasas. También se presume un fenómeno inmunomediado ya que se relaciona a infiltración linfocitaria en el líquido pleural y otras reacciones inmunes como rash y eventos autoinmunes. Se ha sugerido que el dasatinib inhibiría células T normales y además se uniría a diferentes reguladores del sistema inmune. Existen factores inherentes al individuo que influirían en el desarrollo del derrame pleural como la existencia de patologías cardiovasculares previas, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, antecedente de enfermedad autoinmune y antecedente de aparición de fenómenos como eritema cutáneo con el uso de imatinib o dasatinib.

Aparte de las comorbilidades, otros factores de riesgo como la edad y la fase de la LMC deben tenerse en cuenta. Asimismo la dosis de dasatinib y la concentración también debe ser considerada factor de riesgo para derrame pleural (2 x 70 mg/día en lugar de 100 mg/día monodosis). Se debe prestar especial atención a la aparición de edema con fóvea, dificultad para respirar y aumento rápido de peso y actuar prontamente para diagnosticar el derrame pleural, si lo hubiere. Debe interrumpirse el fármaco y tratarse en

forma inmediata con diuréticos y esteroides. El grado de disnea se correlaciona con la extensión radiológica del derrame pleural. Además un 29% de estos pacientes también presentan derrame pericárdico. Definitivamente los pacientes con presencia de factores de riesgo deben ser estrechamente evaluados y en base a ello, optimizar los parámetros como la presión sanguínea y los niveles séricos de colesterol, si es necesario farmacológicamente. Asimismo es pertinente realizar radiografía de tórax de control.

Conclusión:

Dasatinib es una opción de tratamiento apropiada en pacientes en todas las fases de LMC y en LLA Ph+ en quienes el tratamiento con imatinib ha fallado. Los efectos adversos relacionados al dasatinib son en general leves a moderados y generalmente son manejados con una discontinuación temporal del medicamento o ajuste de dosis. La retención hídrica se ha asociado a todos los inhibidores de la tirosin-kinasa pero el derrame pleural se ha relacionado claramente al uso de dasatinib, generalmente es leve a moderado y se produce con más frecuencia en pacientes jóvenes o con estadios avanzados de la enfermedad; y en pacientes con factores de riesgo como concentraciones valle superiores a 1,5 ng/mL. Generalmente son cuadros reversibles con una combinación de interrupción-reducción del fármaco y tratamiento de soporte. Es fundamental educar al paciente para que esté alerta de síntomas incipientes de derrame pleural u otros efectos adversos y por lo tanto acuda de manera temprana a la consulta.

Aneta WOJNICZ

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 Mejía, 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

