



## :: ÍNDICE ::

# Recomendaciones “NO HACER” de la Sociedad Española de Medicina Preven- tiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)

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



### EDITORIAL

- Prescripción inapropiada

### ARTÍCULO

- Recomendaciones “NO HACER” de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)

### FARMACOGENÉTICA

- Farmacogenética y antipsicóticos: mejorando el perfil de seguridad

### COMISIÓN DE INFECCIONES, PROFILAXIS Y POLÍTICA ANTIBIÓTICA

- “Los antibióticos NO valen para todo”

### ENSAYOS CLÍNICOS

- Estudio FOCUS: fremanezumab para la prevención de la migraña

### FARMACOVIGILANCIA

- Alemtuzumab (Lemtrada): nuevas restricciones
- Tofacitinib (▼Xeljanz): nuevas restricciones
- Canagliflocina, dapagliflocina, empagliflocina: riesgo de gangrena de Fournier (fascitis necrotizante perineal)
- ▼Adalgr (tiocolchicósido y paracetamol): riesgo de genotoxicidad
- Belimumab (▼Benlysta): incremento del riesgo de episodios psiquiátricos graves
- RoActemra (Tocilizumab): daño hepático grave
- Dextrometorfano: dependencia, sobredosis, síndrome serotoninérgico y alteraciones graves en población pediátrica

### ERRORES DE MEDICACIÓN

- Irinotecán liposomal (Onivyde): riesgo de error de dosificación debido al cambio de expresión y cálculo de dosis
- Metformina
- Potasio intravenoso

### SEGURIDAD DEL PACIENTE

### 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

Susana Almenara de Riquer

Paola Agueda Camargo Mamani

#### SUBDIRECTOR UNIDAD ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

#### INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad

Cristóbal de los Ríos

Francisco Javier Egea Máiquez

Rafael León Martínez

Samuel Martín Vilchez

Carmen Ovejero Benito

Miriam Saiz Rodríguez

#### ENSAYOS CLÍNICOS INDEPENDIENTES

Eva Rodríguez Perera

Elena Santos Molina

M<sup>º</sup> Eugenia Flores Ruiz

#### COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Sergio Luquero Bueno

#### INVESTIGADORES PREDOCTORALES:

Pablo Zubiaur Precioso

Dora Koller

#### MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

María José Hernández Martínez

Diana María Campodónico

Ana Casajus Rey

#### TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

#### SECRETARIA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

Ana del Río Moreno

Rebeca Manzanares López

#### DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y SECRETARÍA:

María Fagoaga Torija

#### SERVICIO DE FARMACIA:

#### JEFE DEL SERVICIO:

Alberto Morell Baladrón

#### FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda

Amparo Ibáñez Zurriaga

Concepción Martínez Nieto.

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Iciar Cañamares Orbis

#### DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga

Infarmex/ITH.

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRIME: Gráficas Maravillas, s.l.

ISSN: 1136-9450.

DEPÓSITO LEGAL: M-4580-1996

PdF se distribuye a médicos y personal

sanitario del Hospital Universitario de la

Princesa y sus centros de salud.

#### CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacología Clínica//

Servicio de Farmacia,

Hospital Universitario de la Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006-Madrid

## Prescripción inapropiada

Parece apropiado que en la revista de La Princesa cuya cabecera es "Prescripción (razonable) de Fármacos" (PdF), se comente un tema de gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y el gasto sanitario. Me refiero a la prescripción inapropiada de fármacos. Un ejemplo (vivido en primera persona) vale más que mil palabras.

Soy un paciente añooso pluripatológico y polimedicado, como tantos miles de pacientes de nuestro hospital. Llevaba unos días tomando al acostarme un comprimido de liberación retardada de 0,4 mg de tamsulosina. Una madrugada me levanté para ir al baño; al ponerme de pie bruscamente sentí un mareo atroz que me obligó a sentarme en la cama, so pena de sufrir un síncope. Me incorporé lentamente y pude ir al baño para cumplir con uno de mis episodios de nicturia, seguramente asociados a una hipertrofia benigna de próstata.

El "Flórez", un clásico texto de farmacología, en su sexta edición de 2014, página 268, dice lo siguiente: "*La tamsulosina presenta una mayor selectividad por el subtipo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_{1A}$ , muy representados en el complejo urinario. Inhibe la contracción de la cápsula prostática, el trigono vesical y el músculo liso de la uretra proximal. En consecuencia, reduce la sintomatología de la hipertrofia benigna de próstata, con menos efectos sobre la presión arterial.*"

Sin embargo, al prescribir esta medicación, el médico debería considerar la relatividad del concepto de selectividad receptoral. Los bloqueantes selectivos de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  (prazosina, doxazosina, terazosina) se introdujeron en la clínica para tratar la hipertensión arterial: el bloqueo  $\alpha_1$  produce vasodilatación de arterias y venas, con la consiguiente caída de la presión arterial.

En los vasos predominan los subtipos de receptores  $\alpha_{1B}$  y  $\alpha_{1D}$ , mientras que en el aparato urinario abundan más los  $\alpha_{1A}$ . De ahí el interés por desarrollar fármacos más selectivos para estos últimos receptores, del tipo silodosina y el protagonista de esta historia, tamsulosina.

Uno de los efectos colaterales más señalado de la medicación bloqueante adrenérgica  $\alpha_1$  es la hipotensión ortostática, resultado de la abolición del reflejo fisiológico de control de la presión arterial, mediado por barorreceptores y la activación refleja del sistema nervioso simpático. Particularmente llamativa es la marcada hipotensión ortostática secundaria a la primera dosis, que puede prevenirse con un escalado de dosis y ajustes ulteriores de dicha dosis. En cualquier caso, este riesgo se incrementa si el paciente que inicia el tratamiento con un bloqueante  $\alpha_1$ , ya estaba tomando otra medicación antihipertensiva. Es lo que me ocurrió a mí, pues cuando inicié el tratamiento con tamsulosina, tomaba desde hacía años 12,5 mg/día del bloqueante adrenérgico beta carvedilol (que también bloquea los receptores  $\alpha_1$ ), además de un comprimido diario de enalapril (20 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg). Adicionar tamsulosina a este ya complejo conjunto de fármacos precipitó el peligroso episodio de hipotensión ortostática. Menos mal que fue nocturno y que no lo padecí conduciendo el coche.

Llevo medio siglo oyendo que se presta poca atención a la prescripción. Se lo oí a don Teófilo Hernando en los años 60 y más tarde a muchos otros farmacólogos. Y lo he escuchado en una pléyade de congresos, cursos y artículos científicos. He revisado una decena de ellos para ver cómo está el tema en los últimos años. Uno concluye que, en atención primaria, una de cada cinco prescripciones es inapropiada (Opondo y col., Plos One, 7, e43617, 2012). El segundo comenta que los neurop-sicofármacos aumentan la frecuencia de caídas y fracturas en añosos (Hartikainen y col., J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007, 62:1172-1181). En otro estudio hecho en 2.051 pacientes mayores de 65 años se resalta la limitada calidad de la prescripción en esta población y los riesgos de la polimedicación en pacientes añosos con déficits en los sistemas enzimáticos de metabolismo de los fármacos y la deficiencia en su excreción renal (Moriarty y col. Eur J Clin Pharmacol 2015; 71:473-482). Y en esa línea van el resto de estudios que he consultado.

En La Princesa disponemos de una población de pacientes mayores, tanto ingresados como ambulatorios, para realizar estudios sobre prescripción inapropiada que

objetivarían una situación que todos conocemos y comentamos, pero cuyo alcance y significación clínica y farmacoeconómica desconocemos. Los estudios longitudinales y transversales podrían proporcionar una información muy valiosa para mejorar los hábitos de prescripción de nuestros médicos y, por ende, la calidad de vida de nuestros pacientes. Recuerdo que, en el Reino Unido, los médicos no dejaron de fumar hasta que un estudio hecho en médicos demostró el abrumador aumento de riesgo de cáncer en fumadores. Algo parecido parece ocurrir con la

prescripción inapropiada. Los estudios foráneos no parecen contribuir a mejorarla. Quizás un buen estudio hecho en nuestros propios pacientes proporcionaría datos valiosos que ayudarían a mejorar los hábitos de prescripción de los facultativos esta Casa y de sus centros de salud.

Mientras que no se hacen, prescribamos con prudencia y sentido común. A veces (muchas) el enfermo presenta patologías relacionadas con la polimedicación; la retirada de algunos medicamentos mejora al paciente. En mi caso, el mecanismo de la drástica

hipotensión ortostática asociada a la tamsulosina y la medicación antihipertensiva, puede parecerles anecdóticamente académico. Les aseguro que el “quasi síncope” que sufrí aquella madrugada no tenía nada de académico; era, clínicamente, muy relevante.

Antonio G. GARCÍA

Profesor emérito

Universidad Autónoma de Madrid  
 Presidente de la Fundación Teófilo Hernando

## ARTÍCULO

### **Recomendaciones “NO HACER” de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) Evaluación de “No se recomienda el reemplazo rutinario de catéteres venosos periféricos cada 72-96 horas” en el Hospital Universitario de La Princesa**

*Elena PEREZ GALENDE, Laura TEJEDOR ROMERO, Miguel RUIZ ÁLVAREZ, Ana FERNANDEZ-BRASO ARRANZ, José Ramón VILLAGRASA FERRER.*

*Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario de La Princesa*

En el año 2013 se crea el proyecto “**Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España**”, puesto en marcha por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en coordinación y como respuesta a una propuesta de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), con el objetivo principal de disminuir la utilización de intervenciones sanitarias innecesarias, entendiendo como tal aquellas que:

- No han demostrado eficacia
- Tienen efectividad escasa o dudosa
- No son coste-efectivas
- No son prioritarias

Otros de los objetivos fueron evitar la iatrogenia secundaria a la realización de intervenciones innecesarias, disminuir la variabilidad en la práctica clínica, difundir el compromiso con la calidad y la eficiencia de los cuidados y contribuir a difundir la utilización adecuada de recursos sanitarios.

Estas recomendaciones son establecidas mediante el método Delphi por expertos de las Sociedades Científicas, basándose en la evidencia cien-

tífica, utilizando las Guías de Práctica Clínica como fuente principal.

La Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene establece en el año 2018 sus 5 recomendaciones “No hacer”:

1. No eliminar el vello de forma sistemática para reducir el riesgo de infección de sitio quirúrgico. Si fuera necesario, usar cortadoras de pelo adecuadas (maquinillas eléctricas, cortadoras de pelo, depilación química).
2. No continuar con antibióticos más de 24-48 horas en pacientes hospitalizados, a menos que haya evidencia clara de infección.
3. No se recomienda el análisis de Toxina Clostridium difficile en pacientes asintomáticos.
4. No utilice la descontaminación nasal con agentes antimicrobianos tópicos destinados a eliminar el Staphylococcus aureus rutinariamente para reducir el riesgo de infección del sitio quirúrgico, ante procedimientos ni cardíacos, ni ortopédicos.

5. No se recomienda el reemplazo rutinario de catéteres venosos periféricos cada 72-96 horas.

Se pueden consultar todas las recomendaciones de “no hacer” basadas en la evidencia científica en la página web: [http://mscbs.gob.es/organización/sns/planCalidadSNS/cal\\_sscc.htm](http://mscbs.gob.es/organización/sns/planCalidadSNS/cal_sscc.htm)

#### **Evaluación de: “No se recomienda el reemplazo rutinario de catéteres venosos periféricos cada 72-96 horas”**

Se realizó un estudio descriptivo, observacional en el Hospital Universitario de La Princesa para evaluar el cumplimiento de estas recomendaciones. Para ello, se tomó una muestra de pacientes ingresados entre diciembre de 2018 y enero de 2019.

El reemplazo rutinario de catéteres venosos periféricos cada 72-96 horas incrementa el gasto de la atención médica así como la carga de trabajo y somete a los pacientes a procedimientos invasivos repetidos. Algunos estudios avalan que el reemplazo de los catéteres por indicación médica es igual de beneficioso que el reemplazo rutinario

y reduce los costes y las molestias para el paciente.

El remplazo de catéter venoso periférico rutinario se evaluó en 153 pacientes, seleccionados aleatoriamente, hospitalizados durante 72 h o más y que fuesen portadores de un catéter venoso periférico.

Para evaluarla, se definió como criterio el no remplazo rutinario del catéter en periodo inferior a 72-96 horas, con excepción de recambio del mismo por indicación médica. Como indicador se estableció el Índice Global de Calidad (IC=Pacientes sin recambio de catéter/Total pacientes incluidos) expresado en porcentaje. Se estableció que el cumplimiento debía ser elevado, idealmente cercano al 100%, por lo que se determinó que el estándar o valor considerado aceptable fuese el 100%.

### Resultados

De los 153 pacientes evaluados, el 58,8% fueron hombres. La edad media fue de 67,1 años (DE 16,5 años).

La incidencia de pacientes que cumplían el criterio (no remplazo rutinario de catéter venoso periférico en menos de 72 h) fue de un 83% (127 pacientes). De éstos, al 79,5% no se les realizó ningún remplazo del catéter, observándose la mayor incidencia en el Servicio de Traumatología. Se obtuvo una incidencia de remplazo en un periodo superior a 72-96 h de 17%, de los que el 46,15% fueron por extravasación y el 23,07% por flebitis. El remplazo de catéteres se realizó en un periodo inferior a 72 h en el 15,03% por indicación médica. La principal causa fue la extravasación (73,9%). Estos casos fueron considerados como excepciones.

El porcentaje de pacientes que incumplieron el criterio fue de 1,96%, a los que se realizó remplazo del catéter de forma rutitaria cada aproximadamente 72 h, sin presentar indicación ni constar motivo en la historia clínica. Estos pacientes pertenecían a los servicios de Traumatología (2) y Angiología y Cirugía Vasculosa (1).

Se obtuvo un Índice Global de Calidad mediante la proporción de pacientes que cumplían el criterio (127) y los pacientes considerados como excepciones permitidas (23), con respecto al número total de pacientes incluidos, con un resultado de 98,04% (IC 95%: 94,12-99,35). Se comprobó un cumplimiento inferior al estándar previamente definido y, por tanto, una oportunidad de mejora.

### Conclusión

En ocasiones, los catéteres venosos periféricos son reemplazados de forma sistemática cada 72-96 horas para prevenir infecciones o molestias. Esta práctica no está recomendada porque supone un incremento del coste sanitario y somete a los pacientes a procedimientos invasivos de forma repetida.

En el Hospital Universitario de la Princesa se ha observado un cumplimiento del 98,04% de esta recomendación, lo que supone una mejora de la eficiencia sin disminuir la calidad asistencial.

## FARMACOGENÉTICA

### *Farmacogenética y antipsicóticos: mejorando el perfil de seguridad*

Diana María CAMPODÓNICO

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Un trabajo colaborativo del CIBERSAM (Centro de investigación biomédica en red sobre salud mental) recientemente publicado en *Translational Psychiatry* por María Jesús Arranz y Rosa Catalán (ver referencia), muestra la evidencia sobre los beneficios de una intervención farmacogenética para la personalización del tratamiento con antipsicóticos. En el estudio han participado equipos investigadores y clínicos de los Hospitales Clínic y Sant Pau de Barcelona, Fundació de Docència i Recerca de la Mútua de Terrassa (FMT), y de la Universidad de Granada.

El estudio muestra el beneficio clínico obtenido por una intervención farmacogenética consistente en el ajuste de las dosis de fármacos antipsicóticos de acuerdo con el perfil farmacogenético del paciente, particularmente en aquellos pacientes que presentan variantes predictoras de actividad lenta o ultrarrápida de los enzimas del citocromo

P450 (CYP). El mayor conocimiento de la utilidad de la farmacogenética por parte de los profesionales clínicos ayudará a incrementar su implementación en la práctica clínica psiquiátrica para una mejora en la planificación terapéutica.

#### Estudios previos

El 30-50% de los pacientes tratados con antipsicóticos no responden adecuadamente a dicha terapia, y el otro 50% desarrolla efectos adversos graves o prolongados. En el momento actual, las razones del fracaso del tratamiento no están claras y se utilizan estrategias naturalistas de "prueba y error" para seleccionar el tipo de fármaco y las dosis clínicas para cada paciente.

La creciente evidencia indica que los factores genéticos juegan un papel importante en la determinación del resultado clínico del tratamiento antip-

sicótico. Se han identificado varios polimorfismos genéticos en las enzimas metabólicas de los medicamentos que influyen en las tasas de metabolización y el resultado clínico. Las enzimas del citocromo P450 responsables de la biotransformación de más del 85% de los medicamentos existentes (incluyendo antipsicóticos ampliamente utilizados), pueden contener variantes genéticas que resultan en tasas metabólicas lentas (con mayor tasa de toxicidad y efectos adversos), intermedias, rápidas o ultrarrápidas (con mayor predisposición a precisar dosis más altas por fracaso terapéutico).

Aunque existe evidencia clara de la influencia de la genética en la variabilidad observada en la respuesta a tratamientos con fármacos psicotrpicos, los estudios sobre los beneficios de la utilización de la información farmacogenética en la práctica clínica son escasos. El paralelismo entre la presen-

cia de variantes genéticas predictoras de actividad lenta o ultrarrápida en los enzimas responsables de la metabolización de la mayoría de los fármacos antipsicóticos y la aparición de efectos secundarios está bien documentada. Menos clara es su relación con la eficacia del tratamiento, existiendo estudios que asocian su presencia con una disminución de la eficacia, aunque esta asociación no ha sido unánimemente confirmada.

### Resultados de la investigación actual

En esta evaluación prospectiva, se utilizó información sobre variantes genéticas funcionales en varios enzimas CYP para el ajuste de las dosis clínicas de antipsicóticos comúnmente utilizados en la práctica clínica. Se reclutaron un total de 290 pacientes para el estudio (con diagnósticos acordes con el DSM-5 como esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastornos delirantes), de los que en 123 (PharmG+) se realizó un ajuste de dosis del fármaco antipsicótico basado en el perfil farmacogenético del paciente (intervención farmacogenética) y siguiendo un criterio clínico preestablecido. En los 167 pacientes restantes se siguieron las pautas clínicas habituales (PharmG-).

La intervención farmacogenética consistió en realizar un test comercial

para caracterizar polimorfismos funcionales conocidos en poblaciones caucásicas de las enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 y CYP3A5, principales vías metabólicas de los antipsicóticos disponibles actualmente. Según los resultados y si era necesario, se realizaron ajustes de dosis acorde al protocolo del estudio. Luego se mantiene a los pacientes en monoterapia con un antipsicótico durante todo el estudio.

Para valorar la respuesta se utilizaron la escala de síntomas positivos y negativos para esquizofrenia (PANSS) y la escala UKU para efectos adversos (UKU-SERS), que fueron aplicadas a todos los pacientes al comienzo y a las 12 semanas del tratamiento.

Al comparar los resultados de las dos ramas no se observaron diferencias significativas en la eficacia del tratamiento, de acuerdo con las mediciones PANSS tomadas a las 12 semanas después del inicio de este (en cuánto a mejoría con respecto al valor basal). Tampoco se encontraron diferencias significativas en eficacia en los subgrupos de pacientes tratados con clozapina o en los pacientes portadores de variantes funcionales de CYP1A2, CYP2D6 o CYP2C19.

Sin embargo, al comparar el nivel de efectos secundarios a las 12 semanas

de tratamiento (puntuación de UKU basal menos UKU a las 12 semanas), se observó un menor desarrollo de efectos secundarios en aquellos pacientes que habían recibido la intervención farmacogenética (PharmG+) en comparación con aquellos tratados siguiendo pautas habituales (PharmG-), especialmente en la esfera psíquica, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p=0,07$ ). Esta diferencia sí que fue estadísticamente significativa en los pacientes metabolizadores lentos o ultrarrápidos para CYP2D6 que eran tratados con fármacos metabolizados por esta enzima.

En conclusión, la intervención farmacogenética es especialmente útil cuando se elige el tratamiento con antipsicóticos metabolizados por una vía CYP principal (p.ej. haloperidol, risperidona, aripiprazol, pimozida y trifluoperazina), que es más susceptible de verse afectada por variantes funcionales de las enzimas del CYP.

### REFERENCIA

- Arranz MJ, Gonzalez-Rodriguez A, Perez-Blanco J, Penadés R, Gutierrez B, Ibañez L, Arias B, Brunet M, Cervilla J, Salazar J, Catalan R. A pharmacogenetic intervention for the improvement of the safety profile of antipsychotic treatments. *Transl Psychiatry*. 2019; 9 (1): 177. doi:10.1038/s41398-019-0511-9.



*”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”*

*”Existe una relación clara entre la cantidad de antibióticos usados en personas y animales y el desarrollo de resistencia bacteriana”*

# COMISIÓN DE INFECCIONES, PROFILAXIS Y POLÍTICA ANTIBIÓTICA

## *Los antibióticos NO valen para todo*

*Campaña del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social*

**El uso excesivo de antibióticos es una de las causas fundamentales de la aparición y propagación de bacterias resistentes. Cada año 33.000 personas mueren en toda Europa como consecuencia de infecciones hospitalarias causadas por bacterias resistentes y en España se contabilizan alrededor de 3.000.**

La campaña "Los antibióticos NO valen para todo" ha sido desarrollada como parte de las acciones del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), promovido por los Ministerios de Sanidad y Agricultura y coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), con el objetivo de concienciar al público general sobre los riesgos asociados al uso inapropiado de estos medicamentos en personas y animales.

El objetivo de esta campaña es concienciar sobre el riesgo que supone para la salud de todos **el uso excesivo e indebido de los antibióticos**, una de las **principales causas del desarrollo de bacterias resistentes**. El mensaje principal se centra en el daño que puede suponer utilizar un objeto equivocado para desarrollar una tarea específica, idea representada a través del uso incorrecto de un cepillo del pelo.

El guion subraya el **autoconsumo de antibióticos en casos de infecciones víricas** como la gripe o el resfriado como uno de los comportamientos erróneos que pueden provocar el desarrollo de resistencia y comprometer, por tanto, la eficacia terapéutica de estos medicamentos en futuros tratamientos. Así, se destaca que **los**

**antibióticos sólo tratan infecciones bacterianas**, no alivian el dolor ni la fiebre y deben utilizarse **siempre bajo prescripción médica o veterinaria**.

### **Antibióticos y resistencia en España**

Promovido por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social junto con el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación y coordinado por la AEMPS con la participación de todas las comunidades autónomas y ocho ministerios (Sanidad, Agricultura, Economía, Interior, Defensa, Educación, Ciencia y Transición Ecológica), el PRAN trabaja desde 2014 con el objetivo de frenar el desarrollo y la diseminación de la resistencia bacteriana. Con esa meta, este Plan nacional enfoca sus medidas en la reducción del consumo de antibióticos en España.

El uso excesivo de estos medicamentos es una de las causas fundamentales de la aparición y propagación de bacterias resistentes, uno de los mayores retos globales de la Medicina moderna. Cada año 33.000 personas mueren en toda Europa como consecuencia de infecciones hospitalarias causadas por bacterias resistentes. Según las cifras del Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), en España se contabilizan alrededor de 3.000 muertes anuales por este

mismo motivo.

Los resultados del último Eurobarómetro de la Comisión Europea sobre los conocimientos de los ciudadanos acerca de los antibióticos reflejan que el porcentaje de españoles que piensa -equivocadamente- que los antibióticos curan el resfriado ha bajado desde el 45% (2016) al 36% (2018), una de las mayores bajadas registradas en la Unión Europea. También han bajado del 47 al 42% los españoles que confirman haber tomado antibióticos en los últimos doce meses.

En cualquier caso, España sigue superando la media registrada para estos indicadores en Europa, donde el 32% de los encuestados declararon haber consumido antibióticos en el último año y el 28% cree que los antibióticos curan el resfriado. Asimismo, se mantiene en el 5% el porcentaje de españoles que reconoce automedicarse con antibióticos.

España se coloca también entre los países europeos que más antibióticos consumen, aunque en los últimos años se ha registrado una bajada del 7,2% en el consumo total de antibióticos en salud humana (2015-2018) y una disminución del 52,3 % en las ventas totales de antibióticos veterinarios (2014-2018).

### **¡Ayúdanos a conseguir que los antibióticos sigan funcionando!**

- 1. Recuerda que usarlos incorrectamente representa un riesgo para la salud de todos. El uso inadecuado de los antibióticos en personas y animales puede hacer que las bacterias se vuelvan resistentes a futuros tratamientos.**
- 2. Toma antibióticos sólo cuando te los recete el médico. Sigue siempre sus recomendaciones sobre cuándo, cómo y durante cuánto tiempo usarlos. Completa el tratamiento prescrito y, si sobran, no los guardes ni los compartas con otras personas.**
- 3. No olvides que no son eficaces contra resfriados ni gripes. Los antibióticos sólo son eficaces para combatir infecciones bacterianas, no curan infecciones causadas por virus. No son analgésicos y no alivian el dolor ni la fiebre.**
- 4. El veterinario de tu mascota es quien decide su tratamiento. Sigue siempre sus consejos y no mediques a tu mascota con los antibióticos que tienes en casa. La automedicación también es peligrosa para los animales.**

# ENSAYOS CLÍNICOS

## *Estudio FOCUS: fremanezumab para la prevención de la migraña*

Xareni REBOLLAR JUÁREZ<sup>1</sup> y Paola Águeda CAMARGO MAMANI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

<sup>2</sup>Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

### Antecedentes

La migraña se define como un trastorno neurológico caracterizado por cefaleas recurrentes, pulsátiles, de intensidad moderada a severa. Generalmente unilaterales, asociadas a náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia. Puede estar acompañada de aura, en cuyo caso se denomina migraña clásica (1).

Se divide en dos categorías: migraña episódica y migraña crónica. En la primera, las personas experimentan cefaleas durante menos de 15 días al mes, mientras que la crónica, por más de 15 días al mes (en al menos tres meses) con al menos ocho días de migraña (2).

La proporción de adultos que informan ataques de migraña en un solo año es del 15% tanto en Europa como en los Estados Unidos (3).

Es sabido que prácticamente por serendipia, hemos conseguido obtener algunos tratamientos un tanto eficaces para el tratamiento y la profilaxis de migraña; sin embargo, la prescripción de medicamentos profilácticos de migraña es a base de "prueba y error".

El tratamiento para la migraña se divide en dos categorías: para los episodios agudos y la profilaxis. Para los episodios agudos se utilizan típicamente AINES y triptanes con o sin antieméticos concomitantes. Para la profilaxis de pacientes con ataques intensos y frecuentes se utilizan, en primera línea, beta bloqueantes (metoprolol y propranolol), bloqueantes de los canales de calcio (flunarazina) o anticonvulsivantes (topiramato y ácido valproico). Otras opciones son la toxina botulínica A que era el único tratamiento autorizado (en algunos estados miembros de la UE) como profilaxis de migraña crónica en adultos no respondedores o intolerantes al resto de tratamientos profilácticos.

Actualmente, amplia investigación científica básica y clínica ha proporcionado pruebas de que el péptido relacionado con el gen de la calcitonina

(CGRP) podría tener un papel clave en la migraña (4).

El CGRP es un neuropéptido que parece estar involucrado en la fisiopatología de las cefaleas neurovasculares, como la migraña, tanto a nivel central como periférico. Se distribuye ampliamente en las terminaciones nerviosas del trigémino y el ganglio trigémino. A nivel periférico, la liberación de CGRP provoca vasodilatación e inflamación y modula la transmisión del dolor (3).

En este sentido, en Europa se ha autorizado el uso de fremanezumab (Ajovy®), un anticuerpo monoclonal IgG<sub>2</sub> dirigido a ambas isoformas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina ( $\alpha$ - y  $\beta$ -CGRP), indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos cuatro días de migraña al mes (5).

En varios ensayos fase 2 y 3, los anticuerpos monoclonales contra el CGRP, en pacientes con migraña episódica y migraña crónica, han mostrado una reducción de 3,2 a 3,7 días con erenumab; y de 4,18 a 4,72 días con galcanezumab. Sin embargo, los pacientes que anteriormente no habían respondido con dos a cuatro medicamentos profilácticos de migraña habían sido excluidos de los ensayos clínicos donde se evaluaron estos fármacos. Como resultado, existe una inadecuada evidencia en pacientes que no han respondido a más de dos a cuatro tratamientos por lo que realizó este estudio (6).

### Métodos

El estudio FOCUS se trata de un ensayo fase 3b, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y grupos paralelos que evaluó la eficacia y la seguridad del fremanezumab mensual y trimestral. El estudio consistió en una visita de reclutamiento, un periodo de 28 días de prueba en el que se midió el número promedio de días de migraña al mes, un periodo doble ciego de 12 semanas, un periodo de tratamiento controlado con placebo, un periodo abierto de 12 semanas y

una visita de seguimiento a los 6 meses después de la última dosis de fremanezumab. Solo los resultados de las primeras 12 semanas tras la administración de fremanezumab se presentaron en esta publicación (6).

Los criterios de inclusión más importantes fueron pacientes con migraña episódica o crónica, con diagnóstico de migraña antes de los 50 años y con historia de migraña dentro de los 12 meses antes del reclutamiento, quienes habían fracasado al tratamiento con dos a cuatro clases distintas de medicamentos profilácticos, como beta bloqueantes (propranolol, metoprolol, atenolol, o bisoprolol), anticonvulsivantes (topiramato), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), bloqueantes de canales de calcio (flunarazina), antagonistas del receptor de angiotensina II (candesartan), toxina botulínica tipo A o ácido valproico, en los últimos 10 años.

El fracaso se definió como la falta de mejoría clínica después de, al menos, tres meses de tratamiento, con dosis estable, así como, suspensión del tratamiento debido a los efectos adversos de los mismos, o por contraindicación e intolerancia al tratamiento profiláctico de migraña por parte del paciente.

Se excluyeron a los pacientes que utilizaban medicamentos profilácticos de migraña de forma continua. También fueron excluidos: los que utilizaron toxina botulínica tipo A como tratamiento profiláctico de migraña o cualquier otro uso (ya sea cosmético o médico, aplicado en cabeza, cara o cuello) durante tres meses antes del reclutamiento; los que utilizaron derivados de opioides o barbitúricos más de 4 días durante el estudio; cualquier intervención o dispositivo para la migraña durante 2 meses antes del reclutamiento; los que utilizaban triptanes o ergotamínicos como tratamiento profiláctico; el uso de AINES como tratamiento profiláctico o diario para otras indicaciones (excepto dosis bajas de aspirina para prevención de enfermedades cardiovasculares); el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a CGRP y los sujetos que

a criterio del investigador presentaban enfermedades que comprometieran la seguridad del paciente.

Se aleatorizaron en tres grupos (1:1:1). A un grupo se le administró fremanezumab subcutáneo de forma trimestral (el primer mes 675 mg, el segundo y tercer mes placebo). Al segundo grupo se le administró de forma mensual (el primer mes 225 mg en migraña episódica y 675 mg en migraña crónica, el segundo y tercer mes 225 mg en ambos tipos de migraña). Al tercer grupo se le administró placebo.

La variable principal de eficacia fue el cambio medio desde el estado basal (el estado basal se midió en los 28 días previos a la administración de fremanezumab) en el número promedio de días de migraña al mes durante las 12 semanas después de la primera dosis. En este estudio, un día de migraña fue definido como un día del calendario con, al menos, cuatro horas consecutivas de dolor migrañoso con o sin aura, o una cefalea, de cualquier duración, tratada con un medicamento específico para migraña aguda (como triptanes).

En el análisis estadístico por intención de tratar se incluyeron a todos aquellos sujetos aleatorizados. El análisis de seguridad incluyó a todos aquellos sujetos aleatorizado que recibieron al menos una dosis. En el análisis estadístico por intención de tratar modificado se incluyeron los sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis y cumplieron con al menos 10 días de seguimiento después de la visita basal. El análisis estadístico por protocolo fue un subconjunto del análisis por intención de tratar modificado y se incluyeron solo los participantes que completaron el estudio sin desviaciones u omisiones en la administración de fármaco del estudio.

## Resultados

Se reclutaron 838 pacientes de entre 18 a 70 años de 104 centros de la Unión Europea y Estados Unidos. Entre el 10 de noviembre de 2017 y el 6 de julio de 2018, los 838 participantes con migraña episódica (326 [39%]) o crónica (509 [61%]) fueron asignados aleatoriamente a placebo (n = 279), fremanezumab trimestral (n = 276), o fremanezumab mensual (n = 283).

Las características más relevantes de la población incluida fueron un promedio de edad de 46 años, la mayoría (700 [84%]) eran mujeres, la edad promedio de diagnóstico fueron 24 años. La mitad de los participantes no habían respondido previamente a dos tratamientos preventivos de migraña,

32% a tres y el 18% restante a cuatro medicamentos. Los medicamentos más utilizados en orden de frecuencia fueron los anticonvulsivantes, beta bloqueantes y antidepresivos tricíclicos. El promedio de días de migraña al mes (9.4 a 17.1 días), los días de cefalea al menos moderada a grave (aproximadamente 12 días), y los días de cefalea aguda con uso de medicamento (aproximadamente 12 días) fueron similares en los tres grupos.

La reducción media desde el estado basal en el número promedio de días de migraña al mes, durante las 12 semanas del estudio, después de la primera dosis (la variable principal), fue estadísticamente significativo respecto a placebo, en el análisis modificado por

tes de 276 en el grupo fremanezumab trimestral, y cuatro pacientes de 285 en el grupo fremanezumab mensual. Ningún acontecimiento adverso grave ocurrió en más de un paciente y ningún acontecimiento adverso grave fue relacionado al tratamiento según los investigadores. Los acontecimientos adversos graves en los pacientes con placebo fueron fractura de vertebra torácica, leiomioma uterino, cáncer vulvar, hipoestesia y metrorragia. En los pacientes con fremanezumab en ambos regímenes fueron fibrilación, colestiasis, fractura de clavícula, fractura de pie, fractura de costilla, accidente automovilístico, exposición a inhalación de humo, lumbalgia, nefrolitiasis y engrosamiento de cuerdas vocales (ver tabla 1).

Tabla 1. Porcentaje de efectos adversos presentados en el estudio.

	Placebo (n=277)	Fremanezumab trimestral (n=276)	Fremanezumab mensual (n=285)
≥1 efecto adverso	134 (48%)	151 (55%)	129 (45%)
≥1 efecto adverso grave	4 (1%)	2 (<1%)	4 (1%)
Efectos relacionado al tratamientos	55 (20%)	57 (21%)	55 (19%)
Efectos adversos que provocaron exclusión	3 (1%)	1 (<1%)	4 (1%)

intención de tratar. En el grupo placebo hubo una reducción de 0,6 días, para los pacientes que recibieron fremanezumab trimestral una reducción de 3,7 días (diferencia vs placebo -3,1 [IC95% -3,8 a -2,4]; p<0,0001) y para los que recibieron fremanezumab mensual un reducción de 4,1 días (diferencia versus placebo -3,5 [-4,2 a -2,8]; p<0,0001).

La reducción media desde el estado basal en el número promedio de días de migraña al mes, durante las 12 semanas del estudio, después de la primera dosis fue -8,5% en el grupo placebo, -34,9% en el grupo de fremanezumab trimestral, y -36,8% en el grupo fremanezumab mensual.

La incidencia de acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves, y efectos adversos que provocaron la suspensión del estudio fueron similares en ambos regímenes de fremanezumab comparados con placebo. Los acontecimientos adversos más comunes en fremanezumab trimestral y mensual, en ese orden, fueron los relacionados con el sitio de inyección (eritema [7%, 6%], induración [4%, 5%] y dolor [4%, 3%]) y nasofaringitis (5%, 2%). No se registraron reacciones de hipersensibilidad o casos de anafilaxia, ni muertes.

Se registraron cuatro pacientes de 277 con acontecimientos adversos graves en el grupo placebo, dos pacien-

## Comentario

Los resultados en este estudio muestran que los pacientes de migraña episódica o crónica de difícil control, que previamente no habían respondido hasta a cuatro clases de medicamentos profilácticos de migraña podrían beneficiarse de fremanezumab.

El porcentaje de pacientes que logran una reducción ≥50% en el número promedio mensual de días de migraña durante los periodos de 4 y 12 semanas después de la primera dosis del fármaco del estudio fue de 9% con placebo y 34% con fremanezumab trimestral o mensual. Si evaluamos el número necesario a tratar (NNT) obtenemos un valor de 4. Esto significaría que, en promedio, tenemos que tratar a cuatro pacientes con fremanezumab trimestral o mensual para que un paciente presente una reducción de más de un 50% en el número de días con síntomas.

En la población de este estudio fremanezumab fue bien tolerado, y tuvo una frecuencia de acontecimientos adversos similar a placebo. Estos resultados fueron concordantes con la ficha técnica de su autorización. Sin embargo, son necesarios más estudios a largo plazo para evaluar la seguridad de fremanezumab en la profilaxis de la migraña en adultos con al menos cuatro días de migraña al mes.

REFERENCIAS

1. Cutrer M, Swanson J et al. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. In: UpToDate. Acceso Diciembre 2019.
2. Silberstein S, Dodick D et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. N Engl J Med 2017; 377: 2113-22.
3. Ficha técnica de Fremanezumab (AJOVY 225 mg) disponible en [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191358001/FT\\_1191358001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191358001/FT_1191358001.html) Acceso diciembre 2019.
4. Charles A, Pozo-Rosich P et al. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. Lancet 2019; 394: 1765-74.
5. European Public Assessment Report of fremanezumab AJOVY® EMEA/H/C/004833/0000. Disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report_en.pdf) Acceso diciembre 2019.
6. Ferrari M, Diener C, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet 2019; 394, 1030-40.
7. Ashisha K, Faisaluddin M et al. Therapeutic role of monoclonal antibodies in Migraine: A new paradigm. Eur J Internal Med 2018; 57: e9-e10.
8. VanderPluym J, Dodick D et al. Fremanezumab for preventive treatment of migraine: Functional status on headache-free days. Neurology 2018; 91: e1152-e1165.

FARMACOVIGILANCIA

**Alemtuzumab (Lemtrada): nuevas restricciones de uso**

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

*Información para profesionales sanitarios*

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 5 de noviembre de 2019*

*Referencia: MUH (FV), 17/2019*

**Tras finalizar la evaluación europea del balance beneficio-riesgo de alemtuzumab (Lemtrada®) se recomienda restringir la indicación terapéutica, ampliar las situaciones en las que su uso está contraindicado y establecer estrictas medidas de monitorización y seguimiento de los pacientes desde antes de comenzar el tratamiento hasta al menos 48 meses tras su finalización.**

Alemtuzumab (Lemtrada®) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la glicoproteína de superficie celular CD52, un antígeno de superficie celular presente en grandes cantidades en los linfocitos T y B, autorizado desde 2013, para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética

El 12 de abril de 2019 la AEMPS emitió una Nota Informativa (MUH (FV), 6/2019) comunicando el inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo de alemtuzumab (Lemtrada) por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), así como las medidas provisionales adoptadas mientras esta se llevaba a cabo. Dicha revisión fue motivada por la aparición de casos graves, algunos de ellos mortales, de reacciones adversas cardiovasculares y otras reacciones adversas graves de mecanismo inmunológico.

Una vez finalizada dicha evaluación las principales conclusiones alcanzadas han sido las siguientes:

- Las reacciones adversas notificadas de isquemia e infarto de miocardio; accidente cerebrovascular hemorrágico; disección de las arte-

rias cervicocefálicas; hemorragia alveolopulmonar y trombocitopenia pueden ocurrir inmediatamente o al poco tiempo de la administración de alemtuzumab.

- Las reacciones inmunomediadas (hepatitis autoinmune, hemofilia A y linfocitosis hemagofagocítica) pueden llegar a desarrollarse meses e incluso años después de que el paciente haya recibido la última dosis de alemtuzumab.
- Se deberán realizar estudios para caracterizar más detalladamente estos riesgos e identificar posibles factores que contribuyan a su aparición.

**En base a dichas conclusiones, la AEMPS establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:**

- El uso de alemtuzumab se restringe al tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa en los siguientes grupos de pacientes:
  - ▶ Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un curso completo de tratamiento con algún medicamento de los denominados modificadores de la enfermedad.

- ▶ Pacientes con enfermedad grave de evolución rápida, definida por la aparición de dos recaídas incapacitantes en un año, más visualización en la resonancia magnética cerebral de una o más lesiones captantes de gadolinio o un aumento significativo de las lesiones en T2 en comparación con resonancias recientes.

- Se añaden las siguientes contraindicaciones al tratamiento con alemtuzumab:

- ▶ Infecciones graves, hasta su completa resolución.
- ▶ Hipertensión arterial no controlada.
- ▶ Antecedentes de ictus; angina de pecho o infarto agudo de miocardio; disección arterial cervicocefálica.
- ▶ Coagulopatías o en tratamiento con medicamentos antiagregantes o anticoagulantes.
- ▶ Enfermedades autoinmunes concomitantes.

- El tratamiento con alemtuzumab deberá administrarse exclusivamente en hospitales que cuenten

con unidad de cuidados intensivos.

• Se establecerá la siguiente monitorización de los pacientes:

▶ Antes de iniciar la perfusión se realizará medición de constantes vitales, electrocardiograma basal y analítica (hemograma completo, transaminasas, creatinina sérica, función tiroidea, análisis de orina con microscopía).

▶ Durante la perfusión se realizará una monitorización frecuente (al menos cada hora) de la frecuencia cardíaca, presión arterial y el estado general del paciente. Se suspenderá inmediatamente la administración de alemtuzumab en caso de aparición de síntomas clínicos que sugieran el desarrollo de una reacción adversa asociada a la perfusión.

▶ Una vez finalizada la perfusión se deberá:

- Mantener al paciente en observación durante al menos 2 horas. Si ha presentado síntomas sugestivos de reacción debida a la infusión, se mantendrá en observación hasta su completa resolución.

- Realizar recuentos plaquetarios (los días 3 y 5 tras el primer ciclo de perfusión, y el día 3 tras ciclos posteriores).

▶ Puesto que las reacciones adversas inmunomediadas pueden aparecer muy diferidamente, el seguimiento clínico de los pacientes deberá prolongarse hasta al menos 48 meses tras la administración de la última perfusión.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser confirmadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. La AEMPS informará en caso de que la Decisión final fuera diferente de las recomendaciones arriba indicadas.

Los cambios, una vez ratificados, se incorporarán a la ficha técnica y al prospecto de Lemtrada, y el material sobre prevención de riesgos (material informativo) de este medicamento se actualizará.

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](http://www.notificaram.es).

## **Tofacitinib (▼Xeljanz): nuevas restricciones de uso**

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

*Información para profesionales sanitarios*

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 5 de noviembre de 2019*

*Referencia: MUH (FV), 18/2019*

**El uso de tofacitinib se asocia a un incremento de riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con factores de riesgo tromboembólicos y este aumento de riesgo es dosis-dependiente.**

**Se recomienda:**

- Tofacitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso, independiente de la indicación terapéutica.
- En los pacientes mayores de 65 años, el tratamiento con tofacitinib debe emplearse únicamente cuando no haya otra alternativa terapéutica.
- En pacientes con colitis ulcerosa:
  - No utilizar la pauta posológica de 10 mg dos veces al día si existen factores de riesgo de tromboembolismo venoso, excepto que no pueda utilizarse otra alternativa.
  - En caso de no existir factores de riesgo de tromboembolismo venoso, la pauta posológica de 10 mg dos veces al día se podría considerar en caso de empeoramiento o reducción de la respuesta con dosis menores.
  - En cualquier caso, se recomienda utilizar la pauta de 10 mg dos veces al día durante el menor tiempo posible.
- Se recuerda que en pacientes con artritis reumatoide o artritis psoriásica no debe excederse la dosis de 5 mg dos veces al día.

El tofacitinib es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las Janus quinasas (JAK). La inhibición de JAK1 y JAK3 por tofacitinib atenúa las señales de transducción activadas por las

interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria. Está autorizado para el tratamiento de la ar-

tritis reumatoide, la artritis psoriásica y la colitis ulcerosa.

El pasado mes de mayo la AEMPS informó sobre el inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo de tofacitinib

(Xeljanz) y de las medidas provisionales adoptadas mientras esta evaluación se llevaba a cabo. Dicha revisión comenzó tras conocerse datos preliminares del ensayo clínico A3921133 con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide (AR), de 50 años o mayores y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (ver nota informativa de la AEMPS MUH(FV) 7/2019).

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado esta revisión, en la que se han evaluado los resultados intermedios del mencionado estudio y de otros previos realizados. Los resultados finales del estudio se esperan para mediados del año 2022.

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- En pacientes con factores de riesgo, el uso de tofacitinib se asocia a un incremento de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), tanto de trombosis venosa profunda como de embolismo pulmonar (EP). Se han observado casos de EP con desenlace mortal.
- Este incremento de riesgo es dependiente de la dosis.
- Aunque los datos referentes a pacientes tratados con tofacitinib para colitis ulcerosa (CU) y artritis psoriásica (AP) son limitados, los resultados del estudio antes mencionado en AR son relevantes para cualquier indicación terapéutica.
- Los resultados intermedios del estudio sugieren un aumento de mortalidad asociado al uso de

tofacitinib, fundamentalmente a expensas de infecciones graves. El riesgo de infecciones graves y mortales fue mayor en pacientes de 65 años o más.

**En base a las propuestas del PRAC, la AEMPS recomienda:**

- **Tofacitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para TEV, independiente de la indicación terapéutica.** Se consideran factores de riesgo: TEV previo, cirugía mayor reciente, inmovilización, infarto de miocardio en los tres meses previos, insuficiencia cardiaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o de terapia hormonal sustitutiva, trastornos hereditarios de la coagulación, neoplasia. Adicionalmente, se deberán considerar otros factores de riesgo como obesidad (IMC>30), diabetes, hipertensión, tabaquismo, edad.
- **En pacientes de 65 años o mayores, el tratamiento con tofacitinib (cualquier dosis) debe emplearse únicamente cuando no haya otra alternativa terapéutica.**
- **En pacientes con colitis ulcerosa:**
  - o **La dosis de mantenimiento recomendada es de 5 mg dos veces al día.**
  - o **La dosis de mantenimiento de 10 mg dos veces al día:**
    - **No se recomienda en pacientes con factores de riesgo para TEV, excepto**

**que no haya otra alternativa terapéutica posible.**

- **En pacientes sin factores de riesgo para TEV podría considerarse si el paciente sufre un empeoramiento o reducción de la respuesta con dosis de mantenimiento de 5 mg dos veces al día y no ha respondido a otras alternativas terapéuticas.**
- **En caso de utilizarse la dosis de 10 mg dos veces al día, se recomienda que su uso se restrinja al menor tiempo posible.**
- **Se recuerda que en AR y AP no debe excederse la dosis 5 mg dos veces al día.**
- **Es importante informar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento sobre los signos y síntomas de TEV, advirtiéndoles de que busquen atención médica inmediata en caso de aparición.**
- **Valorar la presencia de TEV durante el seguimiento del paciente, y en caso de aparición suspender el tratamiento.**

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser confirmadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. La AEMPS informará en caso de que la decisión final fuera diferente de las recomendaciones arriba indicadas.

## **Canaglifocina, dapaglifocina, empaglifocina: riesgo de gangrena de Fournier (fascitis necrotizante perineal)**

Los inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) están indicados para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Actualmente en España se encuentran comercializados los siguientes medicamentos con iSGLT2:

- Con canagliflozina: Invokana®.
- Con canagliflozina y metformina: Vokanamet®.
- Con dapagliflozina: Edistride® y Forxiga®.
- Con dapagliflozina y metformina: Xigduo® y Ebymect®.
- Con empagliflozina: Jardiance®.
- Con empagliflozina y metformina: Synjardy®.

- Con empagliflozina y linagliptina: Glyxambi®.

Se han notificado casos de gangrena de Fournier asociados a toda la clase de iSGLT2. Aunque la diabetes mellitus constituye per se un factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de gangrena, algunos de los casos notificados se consideran posiblemente relacionados con el uso de iSGLT2.

La gangrena de Fournier ocurre casi exclusivamente en varones. Sin embargo, en asociación con los iSGLT2 también han sido notificados casos en mujeres.

La gangrena de Fournier es una infección rara pero grave y potencial-

mente mortal para el paciente. La infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la aparición de la fascitis necrotizante.

**Indique a los pacientes que busquen atención médica urgente si experimentan dolor intenso, aumento de la sensibilidad a la palpación, eritema o hinchazón en el área genital o perineal acompañado de fiebre o malestar general.**

**Ante la sospecha de gangrena de Fournier, interrumpa la administración del iSGLT2 e instaure inmediatamente el tratamiento que corresponda (incluyendo antibióticos y desbridamiento quirúrgico).**

## ▼ **Adalgur (tiocolchicósido y paracetamol): riesgo de genotoxicidad**

Hallazgos en estudios preclínicos indican que existe riesgo de genotoxicidad asociado a la administración sistémica de tiocolchicósido. Estudios no clínicos han puesto de manifiesto la inducción de aneuploidía por uno de los metabolitos del tiocolchicósido a concentraciones cercanas a las observadas en pacientes humanos que tomaban la dosis máxima recomendada por vía oral (8 mg dos veces al día). La aneuploidía es un factor de riesgo conocido para teratogenicidad, embriofetotoxicidad/aborto espontáneo y alteración de la fertilidad masculina, así como un factor de riesgo potencial para el desarrollo de cáncer. El riesgo aumenta con la exposición a largo plazo de este principio activo.

El uso de tiocolchicósido está contraindicado en el embarazo, la lactancia y en mujeres con capacidad de gestación que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

Al objeto de evitar un posible embarazo y el consiguiente riesgo para el feto, las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras toman el medicamento.

Por último, se recuerda a los profesionales sanitarios que el uso del tiocolchicósido por vía sistémica está indicado exclusivamente para el tratamiento coadyuvante a corto plazo de las contracturas musculares dolorosas de patología espinal en adultos y

adolescentes a partir de los 16 años de edad. Se deberán respetar en todo momento las dosis diarias máximas, así como la duración del tratamiento recomendadas (16 mg al día durante 7 días como máximo por vía oral).

Se dispone de materiales informativos sobre seguridad para profesionales sanitarios y para pacientes que pueden consultarse en el siguiente enlace: <https://cima.aemps.es/cima/materiales.do> (información sobre prevención de riesgos de tiocolchicósido).

## **Belimumab (▼ Benlysta): incremento del riesgo de episodios psiquiátricos graves (depresión, ideación/comportamiento suicida o autolesión)**

Belimumab está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad a pesar del tratamiento estándar.

Se ha observado en ensayos clínicos un incremento del riesgo de episodios psiquiátricos graves (depresión, ideación/comportamiento suicida, suicidio o autolesión) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en tratamiento con belimumab más tratamiento estándar. Esto incluye los resultados obtenidos recientemente en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (BEL115467), de un año de duración, llevado a cabo en 4.003 pacientes con LES.

A petición de las autoridades reguladoras, se realizó en la fase de post-comercialización, un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo (BEL115467) con el objetivo de evaluar la mortalidad por cualquier causa, así como una serie de acontecimientos adversos preestablecidos de interés especial, entre estos, ciertos episodios psiquiátricos graves. El estudio está actualmente en curso. En este estudio no se excluyó a pacientes con antecedentes clínicos de trastornos psiquiátricos/trastornos del estado de ánimo.

Los datos obtenidos a un año se han conocido recientemente y muestran un incremento del riesgo de acontecimientos adversos graves en pacientes tratados con Benlysta en comparación con pacientes tratados con placebo en cuanto a depresión (0.3% vs 0.1%),

ideación/comportamiento suicida o autolesión (0.7% vs 0.2%).

Antes de iniciar el tratamiento con Benlysta, los prescriptores deberán evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión, ideación/comportamiento suicida o autolesión de cada paciente, considerando su historial médico y su estado psiquiátrico actual. También se debe vigilar durante el tratamiento en todos los pacientes la aparición de nuevos signos asociados a estos riesgos.

Los prescriptores deben advertir a los pacientes/cuidadores que busquen inmediatamente asistencia médica en caso de que el paciente experimente depresión/empeoramiento de la depresión, ideación/comportamiento suicida o autolesión.



*“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”.*

## ***RoActemra (Tocilizumab): riesgo de daño hepático grave***

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de: artritis reumatoide (AR), arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos (solo formulación subcutánea), artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) en pacientes de 2 años de edad y mayores, artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs).

Es conocido que tocilizumab puede producir elevación transitoria o intermitente, de leve a moderada, de las transaminasas hepáticas, y que este hecho tiene lugar más frecuentemente cuando se usa en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p.e. metotrexato).

Una evaluación acumulada de los casos de daño hepático grave asociados a la administración de tocilizumab, identificó 8 casos incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia. Es-

tos casos ocurrieron entre 2 semanas y más de 5 años después de iniciarse el tratamiento con este medicamento, con una mediana de latencia de 98 días. Dos casos de fallo hepático agudo requirieron trasplante hepático.

En base a los datos procedentes de ensayos clínicos, se considera que estos eventos de daño hepático grave son raros y que el perfil beneficio-riesgo de tocilizumab en las indicaciones autorizadas se mantiene favorable.

Se han observado casos graves poco frecuentes de daño hepático en pacientes tratados con tocilizumab, por lo que se recomienda a los profesionales sanitarios:

- o Aconsejar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si experimentan signos y síntomas sugestivos de daño hepático.

- o Monitorizar los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) cada 4 a 8 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, y cada 12 semanas a partir de entonces.

- o Se deberá tener precaución si se considera iniciar tratamiento con tocilizumab en pacientes con valores de ALT o AST  $> 1,5$  veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). No se recomienda el tratamiento con tocilizumab en pacientes con ALT o AST  $> 5$  veces por encima del LSN.

- o Valorar cambios de dosis (reducción, interrupción o discontinuación) ante la detección de valores anormales en los niveles de enzimas hepáticas.

## ***Dextrometorfano: dependencia, sobredosis, síndrome serotoninérgico y alteraciones graves en población pediátrica***

### **Dependencia y sobredosis**

Se han notificado casos de consumo excesivo y dependencia de dextrometorfano. Se recomienda especial precaución en adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o sustancias psicoactivas.

La sobredosis de dextrometorfano puede estar asociada con náuseas, vómitos, distonía, agitación, confusión, somnolencia, estupor, nistagmo, cardiotoxicidad (taquicardia, ECG anormal incluida prolongación de QTc), ataxia, psicosis tóxica con alucinaciones visuales e hiperexcitabilidad.

En caso de sobredosis masiva se pueden observar los siguientes síntomas: coma, depresión respiratoria o convulsiones. Se recomienda el siguiente tratamiento:

- Administrar carbón activo a pacientes asintomáticos que hayan ingerido una sobredosis de dextrometorfano en la hora anterior.
- Para pacientes que han ingerido dextrometorfano y están sedados o en coma, se puede considerar naloxona a las dosis habituales para el tratamiento de sobredosis de opiáceos. Se pueden usar benzodiazepinas para las convulsiones y benzodiazepinas y medidas de enfriamiento externo para la hipertermia por síndrome serotoninérgico.

### **Síndrome serotoninérgico**

Se han comunicado efectos serotoninérgicos, incluida la aparición de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal, para dextrometorfano con la administración concomitante de agentes serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación

de la serotonina (ISRS), fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa [MAO]) y los inhibidores de CYP2D6.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se debe suspender el tratamiento con dextrometorfano.

### **Alteraciones graves en población pediátrica**

Pueden producirse reacciones adversas graves en niños en caso de sobredosis, incluyendo trastornos neurológicos. Se debe advertir a los cuidadores que no excedan la dosis recomendada.



***”Los hospitales públicos que realizan más investigación son más eficientes.”***

## ERRORES DE MEDICACION

### *Irinotecán liposomal (Onivyde): riesgo de error de dosificación debido al cambio de expresión y cálculo de dosis*

La expresión de la dosis de Onivyde ha cambiado: a partir de ahora se expresará en términos de irinotecán base anhidra libre (4,3 mg/ml) y dejará de expresarse como hidrocloreto de irinotecán trihidrato (5 mg/ml). La cantidad de principio activo en el vial no cambia. Como consecuencia, la dosis inicial recomendada deberá calcularse en base a 70 mg/m<sup>2</sup> de base-libre (ver tabla que se adjunta).

Se recomienda a los farmacéuticos:

- Utilizar todas las existencias de Onivyde 5 mg/ml en stock antes de dispensar Onivyde 4,3 mg/ml.
- Informar a todos los profesionales sanitarios involucrados en la preparación de las bolsas de infusión.
- Asegurar que se especifica la forma base-libre o base-sal.

de infusión deberán actualizar las instrucciones de preparación, revisar la correcta expresión de la concentración para calcular los volúmenes de la solución que deben extraerse de los viales y tener en cuenta que los viales de las cajas antiguas y nuevas contienen la misma cantidad de principio activo, por lo que el volumen administrado no cambiaría.

Onivyde está autorizado para el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico, en combinación con 5-fluoruracilo y ácido folínico, en pacientes adultos que han empeorado tras un tratamiento con gemcitabina.

Debe considerarse una dosis reducida de 50 mg/m<sup>2</sup> de base libre en pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 (equivalente a 60 mg/m<sup>2</sup> de hidrocloreto trihidrato).

Si se aplica incorrectamente el algoritmo de cálculo de dosis de manera involuntaria, la dosis administrada podría causar un error de dosis del 16%. Actualmente se desconoce el efecto clínico y la seguridad de dicho error.

Conversión de la Dosis de ONIVYDE	
Expresión previa Dosis Base-sal (mg/m <sup>2</sup> )	Nueva expresión Dosis Base-libre (mg/m <sup>2</sup> )
80	70
60	50
50	43
40	35

Los prescriptores deberán actualizar los protocolos de tratamiento e indicar la expresión de la concentración en la prescripción y si se utilizó la forma de base-sal o la forma de base-libre para calcular la dosis.

- Almacenar de forma separada las antiguas cajas (verdes) y las nuevas (azules).

Los profesionales de la salud involucrados en la preparación de las bolsas

## Metformina

### Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria, de un error de medicación en un paciente que estaba en tratamiento con metformina y se produce un empeoramiento de la función renal que desarrolla una acidosis láctica con consecuencias de daño muy grave. El caso fue el siguiente:

***Paciente de 88 años que reingresa en urgencias con mal estado general, vómitos y diarrea, tras haber recibido el alta hospitalaria hace tres días por una neumonía. En la analítica se observa empeoramiento de la función renal y acidosis láctica, en probable relación con la toma de metformina.***

***Tras hemodiálisis urgente, con buena tolerancia a la misma, per-***

***siste la acidosis láctica. Se comenta el caso a UCI que desaconseja su ingreso en esta unidad. Posteriormente se inicia perfusión con bicarbonato 1M, persistiendo la acidosis. El paciente fallece posteriormente.***

En la ficha técnica de metformina, en apartado advertencias y precauciones especiales de empleo, indica que:

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica. Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea

acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

### Recomendaciones

- ▶ En pacientes con aclaramientos de creatinina entre 30-60 ml/min, se debe reducir la dosis de metformina y monitorizar función renal más frecuentemente, por ejemplo cada 3-6 meses.
- ▶ En pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria en tratamiento con metformina, valorar el riesgo de empeoramiento de la función renal.
- ▶ Se debe informar a los pacientes acerca del riesgo de acidosis láctica y que en caso de disnea, dolor

abdominal, calambres musculares, astenia o hipotermia busque atención médica.

- Informar al paciente que en caso de deshidratación (diarrea o vómi-

tos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y debe contactar con un profesional sanitario.

- Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (antihipertensivos, diuréticos y AINEs...) se deben iniciar con precaución.

## Potasio intravenoso

### Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria, de un error en la administración de POTASIO INTRAVENOSO con consecuencias de daño para el paciente debido a problemas en la interpretación de la prescripción. El caso fue el siguiente:

**Se prescribió a un paciente "Fosfato Monopotásico 1M AMP 10 ml en PERFUSIÓN IV INTERMITENTE 120 meq c/24 h". Enfermería avisa al médico de guardia para valorar la prescripción y preguntar en cuánto hay que diluirla medicación. Tras consultar con el médico, llama al Servicio de Farmacia para consultar la dilución, pero a esa hora no hay farmacéutico. Enfermería procede a administrar la medicación. Lo realiza en 45 minutos. La familia avisa de que la paciente no se encontraba bien y, tras valoración de enfermería, se avisa a PARADAS. No requirió desfibrilación aunque sí estaba en bradicardia severa. El paciente se trasladó a la UVI hasta estabilización. Posteriormente fue dado de alta en UVI y pasó de nuevo a hospitalización con resolución clínica completa.**

El Cloruro potásico, IV (solución concentrada) es un medicamento calificado como de alto riesgo por el ISMP (disponible en: <http://www.ismp-espana.org/documentos/view/39>).

Las Recomendaciones para el uso seguro de potasio intravenoso (<https://www.seguridaddelpaciente.es/formacion/tutoriales/MS-C-CD4/>), tienen como objetivo reducir los posibles riesgos para los pacientes derivados de su administración. Para la implantación de estas recomendaciones se requiere la participación de todos los profesionales implicados en las áreas clínicas del hospital y la realización de determinadas actuaciones.

### Recomendaciones

- Retirar viales y ampollas de cloruro potásico concentrado de las unidades asistenciales y reemplazarlos por soluciones diluidas.
- Definir las unidades donde se necesite disponer de soluciones concentradas de cloruro potásico y establecer las condiciones para su almacenamiento, así como su dispensación, preparación y administración.
- Estandarizar las soluciones de cloruro potásico que deben utilizarse

en la institución y establecer los límites de dosis y concentración, velocidades de infusión y situaciones en que se precise bomba de infusión.

- Adquirir soluciones diluidas de cloruro potásico y preparar en el Servicio de Farmacia aquellas diluciones que no se encuentren disponibles comercialmente o se consideren necesarias.
- Estandarizar la prescripción de cloruro potásico intravenoso, de forma que se adecue a las soluciones normalizadas disponibles.
- Supervisar periódicamente la implantación de estas recomendaciones, controlando muy especialmente el almacenamiento de ampollas o viales de cloruro potásico concentrado en las unidades asistenciales y en el Servicio de Farmacia, para asegurar que se almacenan en los lugares establecidos y separados de otra medicación.
- Estas recomendaciones se aplican también a las ampollas de fosfato potásico y a otras sales concentradas de potasio.

*"Los ensayos clínicos son beneficiosos para los pacientes porque gracias a ellos pueden tener acceso temprano a los tratamientos más innovadores".*



*"La retirada de ISRS se debe realizar lentamente con una adecuada monitorización y seguimiento de los pacientes. Los periodos de reducción de dosis de 2 a 4 semanas para la suspensión de un tratamiento con ISRS parecen ser insuficientes".*

# SEGURIDAD DEL PACIENTE

## *Decálogo sobre la seguridad del paciente*

*Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid*

Con motivo del Día Mundial de la Seguridad del Paciente, 17 de septiembre de 2019, y cuyo lema este año es "La seguridad del paciente: una prioridad global en salud", el Consejo Científico del Colegio de Médicos de Madrid ha elaborado un Decálogo de recomendaciones.

1. La seguridad clínica es una dimensión esencial de la calidad asistencial. El médico en su práctica clínica debe aplicar estrategias para minimizar riesgos y reducir daños innecesarios al paciente asociados a la asistencia sanitaria.
2. La seguridad del paciente es una responsabilidad de todos los agentes involucrados: pacientes, ciudadanos, profesionales (clínicos y gestores), proveedores de asistencia sanitaria, sociedades científicas, entidades académicas y colegios profesionales.
3. La información compartida entre ámbitos asistenciales evita errores. Los pacientes y los profesionales sanitarios deben disponer de toda la información sobre diagnósticos, tratamientos y pruebas para ganar en seguridad.
4. Poner en marcha prácticas seguras: Identificación de pacientes, conciliación de medicación, uso racional de medicamentos, higiene de manos, prevención de caídas, cumplimentación de listados de verificación, cirugía segura, vigilancia de la infección asociada a la asistencia.
5. Mejorar la seguridad depende de un aprendizaje continuo. El médico y el personal sanitario deben adquirir conocimientos básicos sobre problemas de seguridad, sistemas de notificación y cómo implantar prácticas seguras.
6. Apoyar a pacientes, familiares y cuidadores. El facultativo y personal sanitario deben informar a ciudadanos y pacientes sobre las recomendaciones de salud actualizadas y apoyar su formación en prácticas seguras.
7. Investigación e innovación: herramientas fundamentales de mejora.
8. El conocimiento y la experiencia de los médicos es clave para identificar problemas reales o potenciales de seguridad, investigarlos, difundir resultados y desarrollar soluciones innovadoras.
9. Sin notificación de incidentes de seguridad y errores de medicación, no se puede mejorar. La complejidad de la atención sanitaria y la vulnerabilidad del paciente hacen probables los incidentes de seguridad. Su comunicación ayuda a identificar problemas, a analizarlos y a aprender.
10. Evitar intervenciones innecesarias. Hay que identificar, difundir y promover la "no realización" de prácticas que no aportan valor, e incluso pueden afectar de forma negativa en la calidad de la atención.
10. Los médicos debemos procurar una atención segura. La seguridad del paciente es un componente esencial de la buena práctica. Incluye actividades conducentes para evitar eventos adversos en la atención a la salud.

*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, Dra. Ana Casajus Rey, 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; ana.casajus@salud.madrid.org;  
diana.campodonico@salud.madrid.org; mhmartinez@salud.madrid.org;  
francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org*

