



..: INDICE ..:

EDITORIAL

- *Galanthus nivalis*.

ARTICULO

- Asociación de una instrucción básica con la frecuentación enfermera de Atención Primaria en la Comunidad de Madrid. Estudio ecológico.

COMISIÓN DE COORDINACIÓN ASISTENCIAL

- Seguridad en el uso de las gliflozinas.
- Las guías recomiendan acortar el período de tratamiento antibiótico para neumonías.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- Anticoncepción hormonal y riesgo de cáncer de mama.

ENSAYOS CLÍNICOS

- Estudio CANTOS: Terapia antiinflamatoria con canakinumab para la aterosclerosis.

FARMACOVIGILANCIA

- Fingolimod (▼ Gilenya): Nuevas contraindicaciones de uso en pacientes con patología cardíaca subyacente y recomendaciones de revisiones dermatológicas.
- Suspensión de comercialización de Inzitan® (dexametasona, tiamina, cianocobalamina, lidocaína).

SEGURIDAD DEL PACIENTE

- Sociedad Española de Geriatria y Gerontología y Sociedad Española de Medicina Geriátrica
- Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Eligard (leuporelina acetato): errores de medicación asociados con pérdidas de producto al apretar excesivamente la aguja de seguridad.

CASOS FARMACOTERÁPICOS

- Un paciente con psoriasis moderada-grave resistente al tratamiento.

COMISIÓN DE INFECCIONES

► Asociación de una instrucción básica con la frecuentación enfermera de Atención Primaria en la Comunidad de Madrid. Estudio ecológico

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





CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García
Alberto Morell Baladrón
Francisco Abad Santos

SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:

Dolores Ochoa Mazarro

SERVICIO DE FARMACOLOGÍA
CLÍNICA:

JEFE DE SECCIÓN

Francisco Abad Santos.

FACULTATIVO ESPECIALISTA:

Dolores Ochoa Mazarro.

INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad
Cristóbal de los Ríos
Francisco Javier Egea Máiquez
Rafael León Martínez
Samuel Martín Vilchez
Carmen Ovejero Benito

Ana Ruíz Nuño

ENSAYOS CLÍNICOS

INDEPENDIENTES

Gina Mejía Abril

Eva Rodríguez Perera

Pedro Gil Divason

M^a Eugenia Flores Ruiz

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

INVESTIGADORES

PREDOCTORALES:

Anetta Wojnicz

Carmen Belmonte Campillo

Miriam Saiz Rodríguez

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Sarahí E. Valdez Acosta

Esperanza González Rojano

Daniel Romero Palacián

María José Hernández Martínez

Martín Daniel Guterman

TÉCNICO DE LABORATORIO:

María Talegón García

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y

SECRETARÍA:

María Fagoaga Torija

SERVICIO DE FARMACIA:

JEFE DEL SERVICIO:

Alberto Morell Baladrón

FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda

Amparo Ibáñez Zurriaga

Concepción Martínez Nieto.

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Iciar Cañamares Orbis

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga

Infarmex/ITH.

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRIME: Gráficas Maravillas, s.l.

ISSN: 1136-9450.

DEPÓSITO LEGAL: M-4580-1996

PdF se distribuye a médicos y personal sanitario del Hospital Universitario de la Princesa y sus centros de salud.

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacología Clínica//

Servicio de Farmacia,

Hospital Universitario de la Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006-Madrid

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

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

DIRECCIÓN EN INTERNET:

http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354549094969&language=es&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPage%2FHPRI_contenidoFinal

EDITORIAL

Galanthus nivalis

En su largo periplo mediterráneo, Ulises llegó con su nave a la isla de Ea. Al mando de Euriloco, envió a la mitad de sus hombres a explorar la isla. Al cabo de unas horas dieron con un lujoso palacio habitado por Circe, una hermosa hechicera que recibió a los griegos con todo tipo de agasajos incluyendo un opulento banquete. Circe dominaba la botánica y preparaba numerosos brebajes. De ellos eligió el llamado datura, que mezcló con el vino. Ello sumió a los hombres en la fuente del olvido, un estado alucinógeno en el que se veían convertidos en los más extraños animales.

Solo Euriloco pudo resistir el efecto del brebaje. Logró escapar y corrió hasta la nave para contar a Ulises el extraño suceso. Obviamente, el héroe de la Odisea no podía permitir que sus hombres quedaran atrapados en el palacio de Circe y se apresuró veloz a rescatarlos. Mientras corría urdiendo un plan, se le apareció Hermes, el mensajero de los dioses. Entregó a Ulises un extracto de una planta que debía añadir al brebaje que le diera Circe. Con este antídoto, Ulises no sucumbió a los encantos de Circe y a su pócima; con su reconocida astucia, el héroe logró engañar a Circe y liberar a sus hombres.

Resulta harto curioso que, hace 25 siglos, Homero ya conociera ciertos extractos de plantas cuya ingestión producía profundos efectos farmacológicos sobre el sistema nervioso central y la conducta. Circe habría elaborado su pócima del olvido seguramente partiendo de un extracto de *Datura stramonium*, una planta solanácea que abunda en la Europa meridional. A su vez, Hermes habría fabricado el antídoto que hizo recuperar la memoria a los hombres de Ulises, partiendo de un extracto de la planta entonces conocida como moly. La descripción que Homero hace de esta planta se asemeja a la que hoy conocemos como campanilla de invierno común, o *Galanthus nivalis*. Es un pequeño arbusto que durante poco tiempo da flores color de leche (gala, leche; anthus, flor). Crece en la península itálica y de los Balcanes, incluyendo las islas griegas; su flor blanca y el florecimiento precoz la hicieron popular para delimitar los caminos, sirviendo de guía en las noches de invierno y primavera.

Uno de los principales alcaloides de la *Datura stramonium* es la escopolamina, cuya ingestión deja la mente en blanco, sin conciencia ni memoria; sume al sujeto que la ingiere en un estado de adormecimiento, euforia, fatiga y sueño. Este estado era, seguramente, al que Circe sometió a los hombres de Ulises con su brebaje. En este contexto, cabe mencionar la pintura que en el siglo XIX hizo Wright Baker, en la que Circe aparece recibiendo a la tripulación de Ulises rodeada de tigres, leones y lobos inofensivos, gracias a las pócimas que les administraba. En cuanto al antídoto de Hermes, no podía ser otro que un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Al administrarlo a sus hombres y a él mismo, Ulises logró inhibir esta enzima en sus cerebros. Ello previno la degradación de la acetilcolina, cuyo aumento en las sinapsis colinérgicas desplazaría a la escopolamina de su unión a los receptores muscarínicos, haciendo que los hombres de Ulises recuperaran la memoria y volvieran a su estado normal.

Llegados a este punto cabe preguntarse si la inhibición farmacológica de la acetilcolinesterasa cerebral podría ser un buen instrumento para reforzar la memoria o, al menos, para prevenir su deterioro con la edad o en una enfermedad tan dramática como el Alzheimer. Esta pregunta generó grandes expectativas en los años noventa del siglo XX. Para tratar el Alzheimer, a la clínica llegó primero la tacrina pero se desechó por sus efectos tóxicos en el hígado. A ella le siguieron otros dos inhibidores de la acetilcolinesterasa, la rivastigmina y el donepezilo. Finalmente, cuando se iniciaba el siglo XXI, hizo acto de presencia la galantamina de Hermes.

Hasta 1993, mi trayectoria científica había discurrido por derroteros protagonizados por el estudio de la liberación por exocitosis de los neurotransmisores; me había centrado en el eje simpático-suprarrenal, que controla las respuestas del organismo sometido a las muchas situaciones de estrés que nos acompañan en nuestras vidas. Como farmacólogo, utilizaba varias herramientas químicas para esclarecer los fenómenos que regulan la comunica-

ción entre las células mediante mensajeros químicos, los neurotransmisores y las hormonas. En 1993, mi antiguo colaborador y amigo doctor Enrique Esquerro, que a la sazón era profesor titular de farmacología en la Facultad de Medicina de Salamanca, me recomendó a la doctora Rosario Maroto, asentada actualmente en la Universidad de Texas, en su Facultad de Medicina de Galveston, Estados Unidos, para que hiciera su posdoctorado en mi Instituto Teófilo Hernando.

Cuando Charo llegó a Madrid estábamos utilizando un alcaloide procedente de una planta llamada *Veratrum album*. El nombre "veratrum" deriva del latín y significa "raíces oscuras". Los miembros del veratrum se conocen en China y Occidente como hierbas tóxicas que deben utilizarse con gran precaución. Precisamente, una sustancia química del veratrum, la veratridina, posee una elevada actividad neurotóxica. De ahí que en la década de los años 1990 se estuviera utilizando como herramienta para producir la muerte de las neuronas, en el contexto de la búsqueda de fármacos neuroprotectores que previnieran esa muerte neuronal veratridínica.

La veratridina despolariza las células por mantener abiertos más tiempo los canales de sodio; ello favorece a su vez la apertura de los canales de calcio, que permiten la entrada de este ion en la célula. Cuando se eleva en el citosol, el calcio estimula la liberación de catecolaminas, un efecto fisiológico que reproducía el tratamiento con veratridina. Pero el calcio, cuando anega la célula de forma incontrolada, caso de la exposición crónica de las células a la veratridina, se acumula en la mitocondria y dispara la cadena de la apoptosis. La veratridina producía así la muerte celular por sobrecarga de sodio y calcio.

En el quinquenio que siguió a esta observación de Charo, sin dejar nuestra línea básica de neurosecreción, comenzamos a interesarnos por el tema de la muerte celular para investigar no sólo los mecanismos de apoptosis implicados en la misma, sino también en la búsqueda de moléculas conocidas o nuevamente sintetizadas, que protegieran las células frente a los estímulos que iniciaban su muerte. Entre 1995 y el año 2000, esta nueva línea de investigación se fue desarrollando en el instituto, fundamentalmente con el impulso del laboratorio de mi colaboradora y amiga, la profesora Manuela García López.

En esa época manteníamos una rica colaboración con un puñado de científicos de los laboratorios Janssen-Cilag. Estábamos investigando los mecanismos de acción de varias moléculas sintetizadas por los químicos de Janssen, entre otras la flunarizina y el sabeluzol; este último llegó a ensayos clínicos fase III en pacientes de ictus, aunque los resultados neuroprotectores no fueron claros y por ello, se abandonó.

En el año 2000, en una de mis visitas a la casa central de Janssen en Beerse, Bélgica, me acompañaron mis colaboradores profesor Luis Gandía Juan, un experto en electrofisiología, y Manuela García que, como he mencionado antes, estaba desarrollando la línea de muerte neuronal y neuroprotección del Instituto Teófilo Hernando, de la Universidad Autónoma de Madrid. Esa línea implicaba el diseño y la síntesis de nuevos compuestos químicos con potencial neuroprotector. Ello fue posible gracias a la colaboración inicial con químicos médicos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (profesor José Luis Marco Contelles) y de la Universidad de Alcalá de Henares (profesores Enrique Gálvez Ruano y Julio Álvarez Builla). El tema tratado se relacionaba con el esclarecimiento del mecanismo de acción de la galantamina, cuyo lanzamiento al mercado se estaba programando para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Por aquel entonces se hablaba con cierta convicción de la teoría colinérgica del alzheimer. El neurotransmisor acetilcolina, implicado en la adquisición y consolidación de la memoria, era deficitario en el cerebro de los pacientes de alzheimer. En consecuencia, su reposición podría mejorar la memoria en estos pacientes, una estrategia similar a la seguida en la enfermedad de Parkinson: la deficitaria dopamina se reponía administrando su precursor levodopa. En el caso de la acetilcolina se trataba de incrementar sus deficitarios niveles cerebrales en pacientes de alzheimer, inhibiendo la acetilcolinesterasa y previniendo así su degradación.

Cuando visitamos el centro de investigación de Janssen, supimos que la galantamina se estaba utilizando en anestesia desde hacía medio siglo. Tenía propiedades inhibitorias de la acetilcolinesterasa y por ende, la capacidad de aumentar la acetilcolina en las sinapsis colinérgicas, incluida la placa motora en el músculo estriado. Esta última propiedad se aprovechaba para acelerar la recuperación de los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica y cuyos músculos es-

triados se habían relajado con curare, un bloqueante de los receptores nicotínicos para la acetilcolina. En un claro ejemplo de reposicionamiento de medicamentos, los científicos de Janssen pensaron que si la galantamina inhibía la acetilcolinesterasa periférica también podría inhibirla a nivel central. Los ensayos clínicos con galantamina demostrarían una mejora en escalas de cognición en pacientes de alzheimer en estadios leve a moderado. Este perfil se asemejaba al de otros inhibidores de acetilcolinesterasa que precedieron a la galantamina en su llegada a la clínica, la rivastigmina y el donepezilo.

Nuestra visita a Janssen tenía su razón de ser en las dudas que generaba una propiedad de la galantamina no relacionada con su bien probado efecto inhibitor de la acetilcolinesterasa. Un prestigioso electrofisiólogo brasileño afincado en los Estados Unidos, el profesor Edson Albuquerque, había demostrado que la galantamina ejercía un efecto modulador directo de los receptores nicotínicos del hipocampo, un núcleo cerebral íntimamente ligado a la adquisición de memoria. Ello despertó gran interés porque se sabía que los receptores nicotínicos para la acetilcolina aumentaban la liberación de neurotransmisores, que están deficitarios en el alzheimer. Sin embargo, los científicos de Janssen querían corroborar esta importante propiedad adicional de la galantamina, que la diferenciaría de sus competidores rivastigmina y donepezilo, pues eran más potentes inhibidores de la acetilcolinesterasa. Puesto que se estaba programando el lanzamiento de la galantamina, en Janssen querían estar seguros de su mecanismo de acción. Nuestra misión era, pues, intentar aclararlo.

En el aspecto electrofisiológico, la entonces posdoctoranda Victoria Maneu Flores, actualmente profesora titular de farmacología en la Universidad de Alicante, estudió en el laboratorio del profesor Luis Gandía los efectos moduladores de la galantamina sobre varios de los subtipos cerebrales de receptores nicotínicos. Pero el hallazgo más sorprendente fue el encontrado por Esperanza Arias, quien por entonces hacía su tesis doctoral en el laboratorio de la profesora Manuela García, y que hoy está asentada en Nueva York haciendo un buen trabajo de investigación. Esperanza observó que la galantamina ejercía una clara acción neuroprotectora frente al efecto neurotóxico del péptido amiloide beta, el componente principal de las placas seniles que se forman en el cerebro

de los pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer. También nos sorprendió que este efecto neuroprotector de la galantamina estuviera mediado por los receptores nicotínicos. Este hallazgo fue celebrado por todos; parecía que en su camino hacia la clínica, el efecto neuroprotector de la galantamina la diferenciaba de sus competidores donepezilo y rivastigmina. También pensamos que estos experimentos de laboratorio, realizados en cultivos de neuronas o en rodajas de hipocampo, permitían predecir que la galantamina, además de mejorar la cognición, podría enlentecer el curso de la enfermedad de Alzheimer.

Obviamente, si la galantamina exhibía un efecto neuroprotector, el experimento inmediato era comprobar si sus congéneres rivastigmina y donepezilo compartirían con ella dicho efecto. La respuesta fue afirmativa y, además, descubrimos que la acción neuroprotectora de estos dos medicamentos, ya en uso clínico hacía unos años, estaba mediada también por dichos receptores nicotínicos. Hoy, tras casi dos décadas de uso clínico, sabemos que estos tres inhibidores de la acetilcolinesterasa ejercen meros efectos sintomáticos mejorando transitoriamente la cognición en un limitado porcentaje de pacientes, sin que ejerzan efecto alguno sobre la imparable progresión del alzheimer.

Estos hechos dan fe de lo difícil que resulta el traslado a la clínica de las observaciones del laboratorio. Basado en el exiguo 1% de pacientes que padecen un alzheimer genético familiar, se han desarrollado un gran número de ratones transgénicos portadores de

alguna mutación genética encontrada en esos pacientes. Estos modelos de alzheimer reproducen la clínica más o menos fidedignamente, con la presencia cerebral de placas de amiloide beta y patología tau con husos neurofibrilares, y defectos en la adquisición y consolidación de la memoria. Durante más de dos décadas se han estudiado numerosas moléculas que han mostrado eficacia en esos modelos animales pero que, en los numerosos ensayos clínicos realizados en pacientes de alzheimer, han dado sistemáticamente resultados negativos.

Volvamos a Homero, la Odisea, Ulises, Circe y Hermes. Ciertamente, la naturaleza ha inspirado el desarrollo de nuevos fármacos, antaño y hoy. La pócima de nombre datura preparada por Circe contenía sin duda escopolamina, que se encuentra en las solanáceas beleño negro o hierba loca (*Hyoscyamus niger*), beleño blanco (*Hyoscyamus albus*) y el estramonio o burladora (*Datura stramonium*), entre otras. Que la escopolamina deteriora la memoria se demuestra, entre otros hechos, por su utilización en la prueba de amnesia farmacológica. Los ratones o ratas inyectados con escopolamina tardan más en encontrar la plataforma salvadora nadando en una piscina. La inyección de un compuesto que favorezca la memoria, caso de los inhibidores de acetilcolinesterasa, acorta el tiempo que tardan los animales en encontrar la plataforma. Pero un hecho verdaderamente curioso es el uso policial de la escopolamina, que relatan estupendamente Josep Eladi Baños y Elena Guardiola, de la Universidad Pompeu Fabra, en un reciente artículo publicado en la revista Actualidad en

Farmacología y Terapéutica.

La escopolamina comenzó a utilizarse en analgesia obstétrica en el cuadro que se dio en llamar sueño crepuscular. Con la asociación de escopolamina y morfina se buscaba un parto sin dolor. Ello inspiró el uso policiaco y de espionaje de la escopolamina para inducir un estado en el que se abolía la voluntad del interrogado, evitando así que mintiera. Esta estrategia recibiría pronto el afamado nombre novelístico de suero de la verdad. La escopolamina se ha utilizado también con fines delictivos: por medio de la sumisión química que produce, se han referido casos de abusos sexuales y robos que las víctimas no recuerdan.

Los seres humanos no hemos debido de cambiar mucho en los 25 siglos que nos separan de la Grecia Antigua, en la que Homero inventaba los personajes de su Odisea disfrazados de héroes o villanos. Circe utilizaba un extracto vegetal para producir alucinaciones y Ulises, guiado por Hermes, se valió del antídoto para que sus hombres recuperaran la normalidad. Ahora ocurre lo mismo: unos científicos se afanan en el laboratorio por construir gases de guerra y armas cada vez más destructivas y otros buscan un medicamento que ayude a los "Tatcher", "Suárez" y "Regan" a mantener vivos los recuerdos de sus hijos y nietos.

Antonio G. GARCÍA
Profesor Emérito
Universidad Autónoma de Madrid

ARTÍCULO

Asociación de una instrucción básica con la frecuentación enfermera de Atención Primaria en la Comunidad de Madrid. Estudio ecológico.

Leticia Carmen SIMÓN-LÓPEZ

Unidad de Ensayos Clínicos. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

INTRODUCCIÓN

Se considera que una instrucción básica es un factor predisponente del sobreuso de los servicios sanitarios de atención primaria; en concreto en prevención. Entre los indicadores más utilizados, en gestión sanitaria, de la utilización de los servicios son los si-

guientes: presión asistencial y frecuentación (1).

La instrucción básica se corresponde con el fracaso escolar o abandono escolar precoz. La principal consecuencia es que la capacidad para obtener, manejar e interpretar la información se encuentra reducida; genera una des-

igualdad en la distribución de las oportunidades (2).

Según Rodríguez LC et al, en el 2008 en la Comunidad de Madrid se atendió al 42% de la población en consultas enfermeras, del cual el 76% se solicitaron pruebas incluidas en los programas preventivos (3).

El nivel de instrucción influye la percepción del concepto del tiempo y percepción del binomio salud-enfermedad; denotado por somatizaciones y sintomatología de definición distorsionada (1, 4,5).

Según Martín-Fernández J et al, vivir en un barrio de renta alta, población con estudios superiores, aumentó la media del número de consultas enfermera en un 17% (IC95%:0,4-36,9%) (6).

El objetivo de este estudio es conocer la asociación entre la instrucción básica y la frecuentación enfermera en Atención Primaria por persona asignada al año.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y variables

Estudio ecológico, descriptivo, transversal de base poblacional en el que se han escogido dos variables medidas en la Comunidad de Madrid en los últimos cinco años de información disponible, es decir, 2009 al 2013.

- Proporción de población de 25 a 64 años con nivel de estudios de 1º etapa de educación secundaria o inferior.
- Frecuentación de enfermería de atención primaria por persona asignada/año.

Fuentes de información

Los datos se han obtenido a través de una encuesta elaborada por el Ministerio de Educación y el Instituto Nacional de Estadística (INE). Los datos estadísticos se han extraído de las siguientes bases de datos: Sistema Nacional de Salud (SNS) y el Instituto Nacional de Estadística (INE) (7).

Se han considerado individuos con instrucción básica: población gitana, inmigrantes o autóctonos los cuales poseen el graduado en E.S.O, bachiller elemental o certificado de escolaridad, como máximo (2,4).

Se han considerado individuos atendidos por la enfermera de Atención Primaria: atendidos en consulta, domicilio y urgencias en horario estipulado del Centro de Salud.

Justificación de la metodología

Se han elegido las dos variables mencionadas anteriormente, por considerar una potencial asociación entre ellas, según los estudios consultados. Se ha seleccionado la Comunidad de Madrid, por abarcar información dispar

de interés (8). Se han utilizado los últimos cinco años para comparar datos comprendidos en el mismo periodo de tiempo que los artículos enunciados anteriormente y por ser los datos más actuales de los disponibles.

Metodología estadística

Los datos proceden de estadística descriptiva y se han representado mediante gráficas. La asociación de ambas variables cuantitativas se ha medido a través de Coeficiente de Correlación de Pearson. Para ello se ha usado el programa estadístico SPSS versión 23.

RESULTADOS

Estadística descriptiva gráfica

Se observa que la variable proporción de población de 25 a 64 años con nivel de estudios de 1º etapa de educación secundaria o inferior ha disminuido con los años. Así mismo, la variable frecuentación de enfermería de atención primaria por persona asignada/año también ha disminuido a lo largo de los años estudiados (Figura 1).

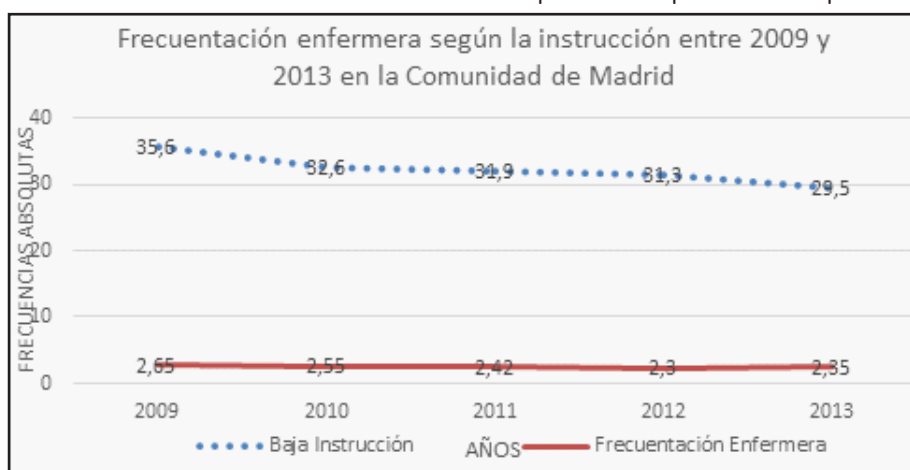


Figura 1. Frecuentación enfermera según la instrucción básica entre 2009 y 2013 en la Comunidad de Madrid.

Estadística descriptiva. Medida de asociación.

Se calcula el Coeficiente de Correlación de Pearson entre ambas variables a estudio. Se elabora la siguiente tabla de contingencia 2x2 (Tabla 1).

Se observa una relación lineal directa entre ambas variables, pues los datos son mayores que 0. Por lo tanto, el aumento de una variable conlleva el aumento de otra, sin embargo dicha asociación es débil, pues el Coeficiente de Correlación de Pearson se acerca más al valor de 0 que de 1.

DISCUSIÓN

Los datos evidencian que al disminuir la proporción de población con instrucción básica disminuye las visitas a la enfermera en Atención Primaria (Figura 1). Como consecuencia podría indicar que cursa con un aumento de la población con una instrucción no básica.

De la misma manera, los resultados obtenidos de la asociación de las variables, están en consonancia, es decir, el aumento de una instrucción de primer nivel se asociaría con un aumento de la frecuencia del servicio enfermero en Atención Primaria (Tabla 1).

Por lo tanto, los resultados obtenidos plantean una hipótesis en contraposición con lo mencionado por los artículos utilizados en el estudio; asociaciones inversamente proporcionales. Es decir, plantean que un nivel de instrucción superior, la población se preocupa por la prevención y educación para la salud, incrementándose las visitas a la enfermera de Atención Primaria (1, 3,5, 6).

Sin embargo, se considera que los hallazgos encontrados se podría amparar por los múltiples factores que influ-

yen en ambas variables; como son las distancias geográficas en las zonas básicas de salud, la renta familiar, la oferta de servicios sanitarios y nivel de satisfacción del usuario en lo que refiere a la respuesta a sus necesidades, así como en los tiempos de espera. Todo ello podría suponer un obstáculo para frecuentar a la enfermera, una doble cobertura sanitaria, centros privados, u omitir sus peticiones (1,3,6).

Sesgos y limitaciones

La instrucción española se distribuye de manera desigual según las Comunidades Autónomas los cuales no se han considerado para elaborar la primera

Tabla 1. Correlación entre la instrucción básica y la frecuentación enfermera entre 2009 y 2013 en la Comunidad de Madrid.

		Instrucción básica	Frecuentación enfermera
Instrucción básica	Correlación de Pearson	1	0,354
	Sig.(bilateral)		0,558
	N	5	5
	Correlación de Pearson	0,354	1
Frecuentación enfermera	Sig. (bilateral)	0,558	
	N	5	5

variable descrita. Las pruebas para medir el rendimiento académico son las mismas, pruebas PISA (Programme for International Student Assessment), pero el nivel de exigencia difiere entre ellas. Las características geográficas, económicas, industrialización, montaña y mar determinan las posibilidades de trabajo y por lo tanto la continuidad de estudios superiores (8).

Los resultados podrán estar limitados por las fluctuaciones de habitantes, en concreto, ha disminuido de 3,256 millones de habitantes en 2009 a 3,207 millones de habitantes en 2013 (9), por lo que podría ser una de las causas por las que la frecuentación enfermera disminuye.

No es posible establecer una relación de causalidad entre ambas variables.

bles por el propio diseño del estudio y por ser multifactoriales; no ha sido abordable analizar todos los factores potencialmente relacionados.

El estudio es retrospectivo por lo que podría cursar con un sesgo de información y selección. Los datos se han recopilado a través de encuestas a sujetos; los cuales declaran el nivel educativo. Así como la variable de *frecuentación de enfermería* podría acarrear un sesgo de selección, pues no se han estimado las consultas efectuadas en horarios no estipulados de urgencia ni tampoco de atención continuada.

CONCLUSIÓN

Una disminución de la población con instrucción básica se podría correlacionar con una disminución de la frecuentación enfermera en Atención Primaria en la Comunidad de Madrid.

REFERENCIAS

1. Gil MJ. Diferencias en el perfil sociodemográfico, morbilidad y utilización de los servicios de enfermería de la población autóctona/inmigrante en Atención Primaria [Trabajo fin de máster]. Madrid: REDUCA. 2011; 3 (2): 111-28.
2. Fernández M, Mena L, Riviere J. Fracaso y abandono escolar en España. Núm. 29. Barcelona: Obra Social "La Caixa"; 2010.
3. Rodríguez LC, Ferrándiz J, Muñoz JJ, Mora G, García G, Alonso MT. Medidas organizativas y práctica asistencial. Una perspectiva desde los centros de salud. Aten. Primaria. 2011; 43(8): 409-16.
4. García C. Guía para la actuación con la Comunidad Gitana en los Servicios Sanitarios. Madrid: Fundación Secretariado Gitano; 2015. Pág.43.
5. Fuertes MC, Elizalde L, De Andrés MR, García P, Urmeneta S, Uribe JM et al. Atención al paciente inmigrante: realidad y percepción de los profesionales de 6 zonas de Atención Primaria de Navarra. An. Stst. Santf. Navar. 2010; 33(2): 179-90.
6. Martín-Fernández J, Rodríguez-Martínez G, Ariza-Cardiel G, Vergel MA, Hidalgo AV, Conde-López JF. Variables que condicionan la utilización de la consulta de Enfermería en Centros de Salud de la Comunidad de Madrid. Rev Esp Salud Pública. 2013; 87: 382-92.
7. Portal Estadístico del Sistema Nacional de Salud [Base de Datos]. Madrid: Sistema Nacional de Salud; 2015. [Consultado a 27 de Nov de 2015]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/home.htm>
8. Pérez-Esparrells C, Morales S. El fracaso escolar en España: Un análisis por Comunidades Autónomas. Revista Estudios Regionales. 2012; 94: 39-69.
9. Instituto Nacional de Estadística (INE). Demografía y población [Base de Datos]. Madrid: INE; 2015. [Consultado a 13 de Nov de 2015]. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_padron.htm

COMISIÓN DE COORDINACIÓN ASISTENCIAL

Seguridad en el uso de las gliflozinas

Diciembre 2017

COMISIÓN DE COORDINACIÓN ASISTENCIAL EN FARMACOTERAPIA
H.U. LA PRINCESA – H. SANTA CRISTINA – DIRECCIÓN ASISTENCIAL CENTRO

Farmacología:

- Las gliflozinas son inhibidores selectivos y reversibles del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2).
- Reducen la reabsorción renal de glucosa lo que conduce a un aumento de su eliminación en orina.

Indicaciones:

- Las gliflozinas están indicadas en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio:
- en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia.
 - añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Contraindicaciones y efectos secundarios:

- No utilizar en diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
- Incremento del riesgo de infecciones urinarias y genitales fúngicas por la presencia de glucosuria.
- Hipoglucemia si se usan en combinación con sulfonilureas o insulina.

- Hipotensión arterial por aumento de la diuresis e hipovolemia. Mayor riesgo en personas de edad avanzada.
- Cetoacidosis diabética de presentación atípica.

Eficacia:

- Su eficacia se reduce cuando está alterada la función renal del paciente.
- No ofrecen ventajas en cuanto al control glucémico (disminución de HbA1c) frente a otros antidiabéticos.
- En pacientes diabéticos con alto riesgo cardiovascular, empagliflozina y canagliflozina han mostrado beneficios en la morbi-mortalidad cardiovascular, aunque no está claro el mecanismo implicado.

Medicamentos disponibles:

Principios activos	Nombre comercial
Canagliflozina ▼	Invokana® 300 mg (1); 100 mg
Canagliflozina/metformina ▼	Vokanamet® 150/1000 mg (2); 150/850 mg (2); 50/1000 mg; 50/850 mg
Dapagliflozina ▼	Edistride® 10 mg Forxiga® 10 mg
Dapagliflozina/metformina ▼	Ebymect® 5/1000 mg; 5/850 mg Xigduo® 5/1000 mg; 5/850 mg
Empagliflozina ▼	Jardiance® 25 mg; 10 mg
Empagliflozina/metformina ▼	Synjardy® 5/1000 mg; 12,5/1000 mg

(1), (2) Requieren visado de inspección. Se restringe su indicación al tratamiento de los diabéticos que no alcanzan control glucémico con: (1) canagliflozina 100 mg ó (2) canagliflozina 50 mg/metformina 850 ó 1000 mg

▼ Medicamentos sometidos a seguimiento adicional por contener principios activos autorizados por primera vez en la UE después del

Recomendaciones de uso según la función renal

	FG ≥60 ml/min/1,73 m ²	FG = 60-45 ml/min/1,73 m ²	FG <45 ml/min/1,73 m ²
Canagliflozina	No precisa reducción de dosis	No utilizar	No utilizar
Dapagliflozina	No precisa reducción de dosis	No iniciar. Si durante el tratamiento se alcanzan estos valores de FG, utilizar la dosis más baja recomendada	No utilizar
Empagliflozina	No precisa reducción de dosis	No iniciar. Si durante el tratamiento se alcanzan estos valores de FG, utilizar la dosis más baja recomendada	No utilizar

¿Cuándo monitorizar la función renal?

- Antes de iniciar su administración y, en adelante, al menos anualmente.
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal (AINE, diuréticos, IECA, ARAII...).
- Para función renal próxima a insuficiencia renal moderada, por lo menos de 2 a 4 veces al año (canagliflozina y dapagliflozina).

Seguridad:

La **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios** ha publicado notas informativas de seguridad de las gliflozinas sobre la notificación de:

- Casos graves de **cetoacidosis diabética** asociada al tratamiento con canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Su presentación puede ser atípica, con niveles plas-

máticos de glucosa más bajos de los que cabría esperar en esta situación (<250 mg/dl), sin hiperglucemia concomitante o incluso con hipoglucemia. Si hay sospecha de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos. No se debe reintroducir, a no ser que haya otros factores que hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto. En caso

de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave el tratamiento debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

- Riesgo de **amputación no traumática en miembros inferiores** asociado al uso de canagliflozina, sin que se pueda descartar este riesgo para dapagliflozina y empagliflozina. Se recomienda a los profesionales sanitarios que conside-

ren la posibilidad de interrumpir canagliflozina en caso de aparición de complicaciones importantes en los pies y, vigilar la aparición de signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales, en particular en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para amputación, así como insistirles en la importancia de un adecuado cuidado preventivo del pie diabético.

La **FDA** ha reforzado las advertencias relacionadas con las gliflozinas, considerando, además de los ya citados, los riesgos de infecciones urinarias graves, renales y óseos:

- El tratamiento con gliflozinas se ha asociado con la aparición de **infecciones urinarias graves** (urosepsis y pielonefritis) que requirieron ingreso hospitalario.
- Desde marzo de 2013 a octubre 2015, la FDA recibió 101 notificaciones de **lesión renal aguda**, algunos de los cuales requirieron hospitalización y diálisis, relacionadas con el uso de canagliflozina o dapagliflozina. En aproximadamente la mitad de los casos, los

eventos ocurrieron dentro del primer mes tras comenzar el uso del medicamento y la mayoría de los pacientes mejoraron después de dejar de tomarlo. Antes de comenzar el tratamiento con canagliflozina o dapagliflozina se debe evaluar la presencia de factores de riesgo de insuficiencia renal aguda como: hipovolemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva o administración concomitante de fármacos potencialmente nefrotóxicos (AINEs, diuréticos, IECAs, ARA-2...). Debe valorarse la suspensión de estos fármacos en entornos de ingesta oral reducida, como enfermedad aguda o ayuno, o con pérdidas de líquidos como enfermedad gastrointestinal o exposición excesiva al calor.

- En varios ensayos clínicos, se ha observado un incremento del riesgo de **fracturas óseas** en pacientes tratados con canagliflozina. Las fracturas pueden aparecer desde las 12 semanas después del inicio del tratamiento. Canagliflozina también se ha relacionado con la disminución de la densidad mineral ósea en cadera y columna lumbar.

Se debe evaluar el riesgo de fractura antes de iniciar el tratamiento con canagliflozina.

Precaución en ancianos:

- La función renal suele estar reducida, lo que puede afectar a la eficacia.
- Mayor riesgo de hipovolemia.
- Mayor riesgo de insuficiencia renal aguda y de reacciones adversas derivadas de la depleción de volumen.
- Experiencia limitada en personas de edad avanzada (≥ 75 -85 años).

Indicador SERMAS: %pacientes ≥ 75 años en tratamiento con gliflozinas:

Objetivo: conocer el grado de utilización gliflozinas en personas ≥ 75 años

Fórmula: Promedio mensual de pacientes ≥ 75 años en tratamiento con canagliflozina, dapagliflozina o empagliflozina en monoterapia o asociadas con metformina x100/ Promedio mensual de pacientes ≥ 75 años en tratamiento con antidiabéticos excepto insulinas.

REFERENCIAS

- Notas informativas de seguridad de la AEMPS: MUH (FV) 1/2017, 10/2016, 2/2016 y 7/2015, disponibles en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>.
- Fichas Técnicas, disponibles en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- FDA Drug Safety Communications. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446852.htm>

Las guías recomiendan acortar el período de tratamiento antibiótico para neumonías

Daniel R. ROMERO PALACIÁN

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa

En un intento de equilibrar la administración responsable de antibióticos de forma segura y efectiva para las infecciones asociadas al cuidado sanitario, las nuevas guías recomiendan que el curso del tratamiento antimicrobiano sea de una duración de 7 días o menor para la neumonía nosocomial (NN) y la neumonía asociada a ventilador mecánico (NAV).

Las nuevas guías, publicadas por la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) y la Sociedad Americana de Tórax, también recomiendan que cada hospital desarrolle un antibiograma, determinando las especies de bacterias causantes de neumonía enfocada en infecciones en la unidad de cuidados intensivos, así como la sensibili-

dad a antibióticos específica de cada especie.

Al mantenerse actualizada la información sobre que bacterias causan la NN y NAVM en los hospitales, así como la sensibilidad a antibióticos específicos, los clínicos podrán escoger el tratamiento más efectivo. Los antibiogramas ayudan a individualizar la atención sanitaria, asegurando que los pacientes serán tratados con el antibiótico correcto y lo antes posible.

El Dr. Kalil lidera un panel multidisciplinar que ha elaborado las guías en un intento de limitar el desarrollo de resistencia antibiótica sin comprometer la seguridad del paciente, confiando en la evidencia derivada de revisiones sistemáticas y meta-análisis. Los

hallazgos no orientan a recomendaciones específicas, más bien proveen de orientación a los panelistas para la elaboración de recomendaciones de tratamiento.

La NN y la NAVM alcanzan entre el 20 y el 25% de las infecciones adquiridas en el hospital, y se estima que entre el 10 y el 15% de los casos resultan en la muerte del paciente.

Los trabajos publicados no muestran que un curso prolongado de tratamiento antibiótico presente un beneficio respecto a una terapia más corta. Los tratamientos más prolongados, sin embargo, se asocian a un aumento significativo del riesgo de producir efectos adversos como la diarrea por *Clostridium difficile*, aumento del cos-

to asociado al cuidado sanitario y aumento del riesgo de crear resistencia antibiótica.

Los autores, por lo tanto, recomiendan un curso de 7 días de tratamiento antibiótico para la NAVM y NN, pero reconocen que existen situaciones en las cuales una pauta de tratamiento antibiótico de duración más larga o más corta puede estar indicada, dependiendo de la mejoría relativa a nivel clínico, radiológico y de parámetros analíticos del paciente. También recomiendan cambiar el tratamiento antibiótico hacia un espectro más estrecho, en lugar de usar antibióticos de amplio espectro, e iniciar con monoterapia en vez de terapia combinada.

La IDSA también sugiere el uso de niveles de procalcitonina añadido al criterio clínico como guía para la culminación del tratamiento antibiótico, en vez del criterio clínico por sí solo para la NAVM y NN; sin embargo se destaca

que la recomendación está basada en evidencia de baja calidad.

Otras recomendaciones se enfocan en el uso de métodos no invasivos para diagnosticar la NAVM, basándose solo en criterios clínicos para iniciar el tratamiento antibiótico empírico; sin embargo, la mayoría de estas recomendaciones se basan en evidencia de baja calidad.

En cuanto a la realización de antibiogramas, los autores recomiendan que cada institución debe determinar la frecuencia con la cual deben ser actualizados, considerando factores como disponibilidad de recursos, tasa de recambio de pacientes y cantidad de datos disponibles para ser analizados.

Las guías incluyen recomendaciones específicas para tratamiento antibiótico empírico tomando en cuenta si la infección se trata de una NN o NAVM, el riesgo infección por SAMR (*Staphylo-*

coccus aureus meticilin-resistente), riesgo de mortalidad y el espectro del antibiótico a utilizar, junto con otras consideraciones clínicas.

En el caso de pacientes con NAVM se recomienda cubrir *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, unido a bacilos gramnegativos en todos los regímenes antibióticos. En caso de NN se recomienda indicar terapia antibiótica empírica con cobertura para *Staphylococcus aureus*.

NOTA: Comentario del artículo original: Kalil AC et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clinical Infectious Diseases 2016 Sep 1; 63 (5): e61–e111.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Anticoncepción hormonal y riesgo de cáncer de mama

Daniel R. ROMERO PALACIÁN

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa

Un equipo de profesionales sanitarios del Servicio de Ginecología del Centro Juliane Marie, de la Universidad de Copenhagen, Dinamarca, en conjunto con el Instituto de Ciencias Aplicadas de la Salud de la Universidad de Aberdeen, Reino Unido, valoró la asociación entre el uso de anticonceptivos hormonales y el riesgo de presentar carcinoma de mama invasivo, mediante un estudio prospectivo de cohorte, implicando a todas las mujeres de Dinamarca entre 15 y 49 años que no habían recibido tratamiento anticonceptivo previo al inicio del estudio. Dicho estudio identificó un aumento del riesgo de presentar cáncer de mama de aproximadamente un 20% y un aumento del riesgo en torno al 38% en aquellas pacientes tratadas durante 10 años o más (1).

Cerca de 1,8 millones de mujeres fueron estudiadas durante un promedio de 10,9 años (un total de 19,6 millones de personas-años), registrando un total de 11.517 casos de cáncer de mama. Al comparar con mujeres que nunca han recibido tratamiento hormonal anticonceptivo, el riesgo relati-

vo de padecer cáncer de mama en las pacientes tratadas con anticonceptivos hormonales fue de 1,20 (IC 95%, 1,14 a 1,26). Este riesgo aumentó de 1,09 (IC 95%, 0,96 a 1,23) en pacientes con menos de 1 año de tratamiento, a 1,38 (IC 95%, 1,26 a 1,51) en pacientes tratadas durante más de 10 años (P=0,002). El aumento del riesgo global absoluto en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama entre las tratadas previamente, o en tratamiento activo con anticonceptivos hormonales fue de 13 por 100.000 personas-años (IC 95%, 10 a 16) o aproximadamente 1 caso de cáncer de mama por cada 7.690 mujeres tratadas con anticonceptivos hormonales durante 1 año.

La principal ventaja de este trabajo se debe a que se trata de un estudio robusto a muy gran escala, incluyendo aproximadamente 1,8 millones de mujeres danesas, las cuales fueron observadas mediante registros vinculados a nivel nacional que cuentan con datos sobre la información demográfica, características clínicas, prescripciones vigentes y diagnóstico de cáncer de mama de cada paciente. Sin embargo,

el estudio no está exento de limitaciones. A pesar de que los investigadores proporcionan información en relación a la edad, número de gestaciones y antecedentes familiares de cáncer de mama, no se han incluido algunos factores de confusión como la edad de la menarquia, consumo de alcohol, lactancia materna, cribados de cáncer de mama, así como mamografías o examen físico mamario. La vigilancia respecto al cáncer de mama puede variar entre mujeres que reciben tratamiento anticonceptivo hormonal, las cuales se encuentran incluidas en el sistema sanitario público, en comparación con aquellas que no reciben medicación alguna.

Dicho estudio representa una contribución importante a la literatura médica actual y con gran relevancia para la práctica clínica habitual; sin embargo, se debe valorar este trabajo con mucha precaución, tomando en cuenta posibles limitaciones metodológicas y prestando atención en los beneficios contrarrestados del tratamiento anticonceptivo hormonal como la reducción del riesgo de presentar otro tipo

de cánceres, como el colorrectal, de endometrio o de ovario (2), los cuales han recibido poca atención en este informe.

Por otra parte, la anticoncepción hormonal representa un método muy efectivo de control reproductivo y debe considerarse que tanto el embarazo como el parto no están exentos de riesgos,

por ejemplo de aumento de tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda y mortalidad materna periparto, que en países desarrollados es de 2 a 3 por cada 10.000 nacidos vivos y en países en vías de desarrollo puede llegar a ser hasta 10 veces mayor (3).

La decisión de usar anticonceptivos hormonales debe tomarse tras contra-

restar los riesgos y beneficios en cada paciente, considerando sus particularidades. Las mujeres deben contar con esta información, así como diferentes opiniones en cuanto a la anticoncepción que no implican tratamiento hormonal, como métodos de barrera o dispositivos intrauterinos, ligadura de trompas o vasectomía de su pareja.

REFERENCIAS

1. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377:2228-39.
2. Bassuk SS, Manson JE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks. *Ann Epidemiol*. 2015;25:193-200.
3. Molina RL, Pace LE. A renewed focus on maternal health in the United States. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1705-7.



”El uso inadecuado de los antibióticos se asocia a un rápido aumento de las resistencias bacterianas”.

ENSAYOS CLÍNICOS

Estudio CANTOS: Terapia antiinflamatoria con canakinumab para la aterosclerosis

Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017; 377: 1119–31.

Coral DE LA CRUZ CUEVAS

*Estudiante del Máster en Monitorización y Coordinación de Ensayos Clínicos,
Instituto Fundación Teófilo Hernando y Universidad Autónoma de Madrid.*

Introducción

La inflamación vascular interviene en gran medida en la formación, progresión y rotura de la capa fibrosa de la placa o ateroma, lo que desencadena trombosis local y la aparición de daño miocárdico por hipoxia. Tales evidencias han producido un aumento de interés por una investigación experimental y clínica sobre estrategias terapéuticas basadas en el propio proceso de inflamación. Esto supondría un cambio de estrategia, ya que actualmente los tratamientos se centran casi exclusivamente en el uso de estatinas para la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol, y con ello la ralentización de la progresión de la aterosclerosis. Recientes estudios sugieren que biomarcadores inflamatorios tales como la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad y la interleucina-6 (IL-6) están asociados con un mayor riesgo cardiovascular, independientemente de los niveles de colesterol.

Hasta la fecha, la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis ha permanecido sin demostrar, ya que no existe evidencia previa de que la disminución de la inflamación vascular manteniendo los niveles de lípidos reduzca la incidencia de eventos cardiovasculares.

Con el objetivo de demostrar dicha hipótesis, el estudio CANTOS (por sus siglas en inglés Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) utilizó como diana terapéutica la interleucina-1 β (IL-1 β). Dicha citocina interviene activamente en la respuesta inflamatoria y dirige el mecanismo de señalización de la IL-6, actuando por tanto como factor aterotrombótico. El canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la acción de la IL-1 β , y que fue aprobado para el tratamiento de algunas enfermedades reumatológicas por su acción antiinflamatoria, como es el caso de la artritis idiopática juvenil sistémica o la gota artrítica. Un estudio previo en pacientes con diabetes constató que la inhibición

de la IL-1 β con canakinumab reducía significativamente los niveles plasmáticos de PCR e IL-6, sin reducir los niveles de colesterol LDL (low-density lipoprotein, por sus siglas en inglés). Este vínculo entre la IL-1 β y la patología aterotrombótica, así como los resultados favorables del canakinumab en el tratamiento de otras enfermedades inflamatorias, aumentaron el interés en una terapia anti-IL-1 β con canakinumab en pacientes con riesgo cardiovascular. Por tanto, el presente estudio hipotetizó que el tratamiento con canakinumab probaría directamente la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis.

El estudio CANTOS es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo fue evaluar la actividad preventiva del canakinumab frente a eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes con respuesta proinflamatoria persistente, y manteniendo estables los niveles plasmáticos de colesterol.

Métodos

Se seleccionaron para el estudio tanto hombres como mujeres con un antecedente previo de infarto de miocardio y con niveles plasmáticos de PCR de alta sensibilidad de 2 mg/L o superior. Los criterios principales de exclusión fueron la presencia en el historial clínico de una infección crónica o recurrente, de cáncer previo diferente a cáncer de piel, padecer estado de inmunosupresión, haber sufrido o tener alto riesgo de tuberculosis o enfermedad relacionada con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), así como el uso de otros tratamientos antiinflamatorios.

Los pacientes se aleatorizaron en cuatro grupos distintos para recibir placebo, dosis de 50 mg de canakinumab, dosis de 150 mg de canakinumab, o dosis de 300 mg de canakinumab. Tanto las dosis de canakinumab como las de placebo fueron administradas subcutáneamente una vez cada tres meses, excepto en el caso de la dosis de 300 mg que fue administrada cada dos semanas durante las dos primeras dosis y a continuación una vez cada tres meses.

La variable de observación principal o primaria del estudio fue la incidencia de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, y muerte cardiovascular. Como variables secundarias se encontraba principal-

mente la incidencia de las variables primarias seguidas de una hospitalización por angina de pecho con revascularización urgente. También se observó la incidencia de diabetes tipo 2 de nueva aparición en pacientes con prediabetes, y la muerte por otras causas.

Resultados

La duración total del estudio fue de Abril de 2011 a Junio del 2017. De los 17.482 pacientes de la población de partida, 10.061 fueron correctamente aleatorizados a recibir o una de las tres dosis diferentes de canakinumab, o a recibir placebo. La edad media de los pacientes aleatorizados fue de 61 años, con una menor proporción de mujeres (25.7%). La gran mayoría de esta población tomaba tratamientos antitrombóticos, hipolipemiantes, antiisquémicos, e inhibidores del sistema renina-angiotensina.

Se reveló una reducción media del porcentaje de los niveles de PCR de alta sensibilidad significativamente superior en los tres grupos que recibieron canakinumab en comparación al grupo que recibió placebo, y respecto a los niveles iniciales. Tanto en el grupo que recibió la dosis de canakinumab 50 mg, como en el de 150 mg, así como en el de 300 mg, tal reducción en los niveles plasmáticos de PCR fue significativa con respecto a los pacientes que recibieron placebo ($p < 0.001$). Con res-

pecto a los niveles plasmáticos de IL-6, se obtuvieron resultados similares, obteniéndose una disminución significativa en los niveles de dicha citocina en los grupos asignados a la toma de canakinumab con respecto al placebo. Por el contrario, los niveles de lípidos observados (colesterol y triglicéridos) se mantuvieron estables entre los grupos de canakinumab y el control.

Con respecto a la variable de valoración primaria (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte cardiovascular) se observó una tasa de incidencia menor en los grupos que recibieron canakinumab con respecto al grupo que recibió placebo (tabla 1). La incidencia fue de 4.50 eventos por 100 personas/año en el grupo placebo, de 4.11 en el grupo de dosis de canakinumab 50 mg, 3.86 en el grupo de 150 mg de canakinumab, y de 3.90 en el grupo de dosis 300 mg de canakinumab. Sin embargo, únicamente se observó un efecto significativo en la variable primaria dentro del grupo de dosis de canakinumab 150 mg (tasa de riesgo relativo vs. placebo, 0.85; $P = 0.02075$, con un umbral de P valor de 0.02115).

Tabla 1. Tasas de incidencias y tasas de riesgo relativo de los principales resultados clínicos y mortalidad por cualquier causa entre los diferentes grupos del ensayo.

<i>Resultado clínico</i>	Placebo	Grupos según dosis de canakinumab			
	(N= 3344)	50 mg (N= 2170)	150 mg (N= 2284)	300 mg (N= 2263)	Todas las dosis (N=6717)
Variable de valoración primaria¹					
Tasa de incidencia*	4.50 (535)	4.11 (313)	3.86 (320)	3.90 (322)	3.95 (955)
Tasa de riesgo relativo (95% IC**)	1.00	0.93 (0.80-1.07)	0.85 (0.74-0.98)	0.86 (0.75-0.99)	0.88 (0.79-0.97)
P valor	-	0.30 ‡	0.021 §	0.031 ‡	0.02
Principal variable secundaria²					
Tasa de incidencia	5.13 (601)	4.56 (344)	4.29 (352)	4.25 (348)	4.36 (1044)
Tasa de riesgo relativo (95% IC)	1.00	0.90 (0.78-1.03)	0.83 (0.73-0.95)	0.83 (0.72-0.94)	0.85 (0.77-0.94)
P valor	-	0.12	0.005 §	0.004	0.001
Infarto de miocardio					
Tasa de incidencia	2.43 (292)	2.20 (169)	1.90 (159)	2.09 (174)	2.06 (502)
Tasa de riesgo relativo (95% IC)	1.00	0.94 (0.78-1.15)	0.76 (0.62-0.92)	0.84 (0.70-1.02)	0.84 (0.73-0.97)
P valor	-	0.56	0.005	0.07	0.02
Accidente cerebrovascular					
Tasa de incidencia	0.74 (92)	0.73 (58)	0.74 (63)	0.60 (51)	0.69 (172)
Tasa de riesgo relativo (95% IC)	1.00	1.01 (0.72-1.41)	0.98 (0.71-1.35)	0.80 (0.57-1.13)	0.93 (0.72-1.20)
P valor	-	0.95	0.91	0.20	0.58
Muerte por cualquier causa					
Tasa de incidencia	2.97 (375)	2.85 (228)	2.73 (238)	2.76 (239)	2.78 (705)
Tasa de riesgo relativo (95% IC)	1.00	0.94 (0.80-1.11)	0.92 (0.78-1.09)	0.94 (0.80-1.10)	0.94 (0.83-1.06)
P valor	-	0.48	0.33	0.42	0.31

¹ La variable de valoración principal o primaria incluyó el infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, y la muerte cardiovascular. 2 Como variable secundaria principal se determinó la incidencia de los eventos de la variable de valoración primaria seguidos de una hospitalización por angina de pecho con revascularización urgente.

*Dato mostrado para todas las variables como tasas de incidencias por 100 personas por año (junto con número de pacientes con evento).

** Intervalo de Confianza referido como IC.

‡ Resultado no significativo comparado con placebo. El umbral P valor preespecificado para la variable primaria para la dosis de 50 mg fue 0.02115, mientras que para la dosis de 300 mg fue 0.01058.

§ Resultado significativo comparado con placebo. El umbral P valor para la dosis de 150 mg para la variable de valoración primaria fue 0.02115, y para la variable secundaria principal fue 0.00529.

La tasa de incidencia para la principal variable de observación secundaria (variables primarias seguidas de una hospitalización por angina de pecho con revascularización urgente) también fue inferior en los distintos grupos asignados a recibir canakinumab con respecto al grupo asignado a la toma de placebo (tabla 1). Únicamente se llevó a cabo el test formal de significancia

fue significativamente mayor en los grupos tratados con canakinumab. Se notificaron menos casos de artritis y gota en los grupos asignados a tomar canakinumab. La mortalidad por cáncer resultó ser, de forma significativa, menor en los pacientes que recibieron el tratamiento con canakinumab que el grupo placebo (ver tabla 2).

la tasa de incidencia de eventos cardiovasculares fue elevada en el grupo placebo. Estas observaciones confirman que en pacientes tratados con estatinas para reducir el colesterol y con un perfil inicial proinflamatorio (PCR de alta sensibilidad en plasma $\geq 2\text{mg/L}$), el riesgo de futuros eventos es similar, o incluso mayor, que en pacientes con un riesgo debido a sus niveles de colesterol. Esto llevaría a los distintos grupos de pacientes a precisar de tratamientos personalizados o específicos según el perfil de sus factores de riesgo. Es necesario, por tanto, profundizar en una investigación basada en terapias antiinflamatorias que, como en el caso de la inhibición de la IL-1, presenten un efecto de protección aterotrombótica.

Se observaron efectos adversos a tener en cuenta derivados del tratamiento con canakinumab como fue el aumento significativo del número de muertes por infección o sepsis. Por otro lado, la mortalidad por cáncer fue significativamente menor entre los pacientes asignados al grupo de canakinumab que en el grupo placebo, lo que coincide con datos previos que demuestran la relación de la IL-1 en la progresión y capacidad de invasión de ciertos tipos de cáncer, especialmente el de pulmón. Como consecuencia de estas observaciones, surgió de inmediato un interés por parte de este equipo de ampliar el estudio en una muestra representativa para probar el efecto de la inhibición de la IL-1 con canakinumab en la incidencia del cáncer de pulmón en pacientes con aterosclerosis.

Por otro lado, y a pesar de todas las evidencias novedosas y de gran interés para futuros estudios y oportunidades farmacológicas, actualmente no parece viable la aplicación de este tratamiento en la práctica clínica habitual para esta indicación debido a su elevado coste.

Finalmente, del estudio CANTOS se concluye que el tratamiento con canakinumab en dosis de 150 mg cada 3 meses en pacientes con respuesta proinflamatoria persistente reduce la incidencia de eventos cardiovasculares recurrentes en comparación al grupo placebo.

Tabla 2. Tasas de incidencia y número de acontecimientos adversos de mayor relevancia entre los diferentes grupos del ensayo.

Acontecimientos adversos	Placebo	Canakinumab			
	(N= 3344)	50 mg (N= 2170)	150 mg (N= 2284)	300 mg (N= 2263)	Todas las dosis(N=6717)
Acontecimiento - Tasa de incidencia*					
Cualquier acontecimiento adverso grave	11.96 (1202)	11.41 (741)	11.71 (812)	12.33 (836)	11.82 (2389)
Cualquier acontecimiento adverso grave por infección	2.86 (342)	3.03 (230)	3.13 (258)	3.25 (265)	3.14 (753)
Infección fatal	0.18 (23)	0.31 (25)	0.28 (24)	0.34 (29)	0.31 (78)
Cualquier tipo de cáncer	1.88 (231)	1.85 (144)	1.69 (143)	1.72 (144)	1.75 (431)
Cáncer fatal	0.64 (81)	0.55 (44)	0.50 (44)	0.31 (27)	0.45 (115)
Artritis	3.32 (385)	2.15 (164)	2.17 (180)	2.47 (201)	2.26 (545)
Neutropenia	0.06 (7)	0.05 (4)	0.07 (6)	0.18 (15)	0.10 (25)
Trombocitopenia	0.43 (53)	0.56 (44)	0.54 (46)	0.71 (60)	0.60 (150)

* Dato mostrado para todas las variables como tasas de incidencias por 100 personas por año (junto con número de pacientes con evento).

en el caso del grupo de dosis 150 mg de canakinumab, ya que fue el único en el que se observó una diferencia de incidencia significativa para la variable principal (tal y como se especificaba en el protocolo). Se alcanzó así mismo el umbral de significación previamente especificado en la incidencia para dicha variable secundaria en el grupo de dosis de canakinumab 150 mg en comparación con placebo (tasa de riesgo relativo vs placebo, 0.83; $P=0.00525$, con umbral de P valor de 0.00529). Por otro lado, no se observaron diferencias significativas en los casos de muerte por cualquier causa entre los grupos que recibieron canakinumab y el grupo control (tabla 1).

Como acontecimientos adversos cabe destacar una mayor proporción de pacientes con neutropenia y trombocitopenia en los grupos asignados a recibir canakinumab en comparación con el grupo placebo (tabla 2). El número de muertes por sepsis o infección

Conclusiones

El estudio CANTOS fue diseñado con el objetivo directo de comprobar la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis. En este ensayo, los niveles plasmáticos de los biomarcadores inflamatorios PCR de alta sensibilidad e interleucina-6 fueron reducidos significativamente debido al uso de canakinumab en pacientes con antecedente de infarto de miocardio comparado con placebo, manteniéndose estables los niveles de colesterol. Los pacientes tratados con canakinumab en dosis de 150 mg presentaron un riesgo un 15% menor que el grupo placebo de sufrir accidentes cardiovasculares (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte cardiovascular). Por lo tanto, se observó un efecto beneficioso del canakinumab a cierta dosis en relación con los resultados cardiovasculares.

Aun cuando los niveles de colesterol se mantuvieron bien controlados,

REFERENCIAS

1. Dhimolea E. Canakinumab. MAbs 2010; 2 (1): 3-13.
2. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017; 377: 1119-31.
3. Ridker PM, Luscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. Eur Heart J 2014; 35: 1782-91.
4. Ridker PM. From CRP to IL-6 to IL-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. Circ Res 2016; 118: 145-56.



"La receta médica puede ser identificada con una pegatina del paciente."

FARMACOVIGILANCIA

Fingolimod (▼ Gilenya): Nuevas contraindicaciones de uso en pacientes con patología cardíaca subyacente y recomendaciones de revisiones dermatológicas

Nota de la AEMPS publicada con fecha 6 de noviembre de 2017

Referencia: MUH (FV), 11/2017

Tras la última evaluación periódica de los datos de seguridad de Gilenya (fingolimod) se recomienda a los profesionales sanitarios:

- ▶ No utilizar Gilenya en pacientes con afecciones cardíacas subyacentes, su uso en estos pacientes está actualmente contraindicado.
- ▶ Vigilar la aparición de lesiones cutáneas y hacer una evaluación de la piel al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses según criterio médico.

Gilenya es el único medicamento con fingolimod actualmente autorizado en España. Se encuentra indicado en monoterapia, como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa (ver su ficha técnica para una información más detallada).

El riesgo de aparición de alteraciones graves en el ritmo cardíaco asociado a la administración de fingolimod es conocido y por ello ya se recogen precauciones especiales tanto en la ficha técnica como en la información sobre prevención de riesgos (materiales informativos sobre seguridad) de Gilenya.

No obstante, durante la última evaluación periódica de los datos de seguridad de este medicamento, el análisis acumulado de los casos de alteraciones cardíacas ha puesto de manifiesto un destacado número de pacientes que desarrollaron arritmias ventriculares polimórficas tras la administración de fingolimod.

Entre los casos descritos se encuentran cuadros de fibrilación ventricular y de muerte súbita. En los pacientes fallecidos se observó que existían antecedentes personales de algún tipo de patología cardíaca.

En base a ello y al objeto de minimizar el riesgo de aparición de

reacciones adversas graves en pacientes con afecciones cardíacas subyacentes, se ha contraindicado la administración de fingolimod en caso de:

- Pacientes con infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada o insuficiencia cardíaca clase III/IV de la New York Heart Association en los seis meses previos.
- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento con antiarrítmicos de la clase Ia o clase III.
- Pacientes con bloqueo aurículo-ventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no portan marcapasos.
- Pacientes con intervalo QT basal ≥ 500 milisegundos.

Adicionalmente la AEMPS informa que durante la última evaluación periódica de los datos de seguridad que acaba de mencionarse también ha sido revisado el conocido efecto inmunosupresor de fingolimod (puede consultarse la NI MUH (FV), 12/2015). Dentro de dicho contexto, se recuerda a los

profesionales sanitarios que tal efecto predispone a los pacientes a un mayor riesgo de sufrir infecciones, así como al desarrollo de linfomas y de otras neoplasias malignas, especialmente cutáneas.

En relación con estas últimas, se han notificado casos de carcinoma de células basales así como de otras neoplasias de la piel entre las que se incluyen: melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de Merkel y sarcomas de Kaposi. **Por ello, se recomienda a los profesionales sanitarios:**

- Vigilar las lesiones cutáneas y llevar a cabo una evaluación de la piel, al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses según criterio médico.
- Advertir a los pacientes que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deberán recibir fototerapia con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

Tanto la ficha técnica como el prospecto de Gilenya serán actualizados para incorporar toda esta nueva información. Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del formulario electrónico disponible a través de www.notificaRAM.es

Suspensión de comercialización de Inzitan® (dexametasona, tiamina, cianocobalamina, lidocaína)

Nota de la AEMPS publicada con fecha 30 de noviembre de 2017

Referencia: MUH (FV), 12/2017

La AEMPS informa sobre la próxima suspensión de comercialización del medicamento Inzitan®.

La fecha efectiva de la suspensión de comercialización de Inzitan® será el próximo 30 de diciembre de 2017, fecha a partir de la cual no se podrá prescribir ni dispensar este medicamento.

Hasta entonces se recomienda:

- No prescribir Inzitan® y valorar otra alternativa de tratamiento si fuese necesario.
- Indicar a los pacientes que soliciten su dispensación que acudan a su médico para valorar su situación clínica y, en caso necesario, el posible uso de otras alternativas.

Inzitan® se autorizó en España en 1968 y contiene la asociación de dexametasona, tiamina, cianocobalamina y lidocaína. Sus indicaciones actuales son el tratamiento sintomático de la patología aguda dolorosa (lumbalgia, ciática, lumbociática), así como neuritis y polineuritis. Es el único medicamento disponible de administración parenteral que contiene esta asociación y no está autorizado en ningún otro país de la Unión Europea.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de la próxima suspensión de la comercialización de Inzitan® tras la recomendación del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la AEMPS, y a solicitud del titular de la autorización de comercialización.

En mayo de 2005 la AEMPS informó sobre la modificación de las condiciones de autorización de los medicamentos de administración parenteral con corticosteroides asociados con vitaminas del grupo B (ver [nota informativa MUH \(FV\) 10/2005](#)). Tras la evaluación del CSMH se restringieron las indicaciones y la duración del tratamiento con estos medicamentos.

Recientemente, el CSMH ha llevado a cabo una nueva reevaluación del balance beneficio-riesgo de Inzitan® en sus indicaciones autorizadas. En esta reevaluación, el CSMH ha analizado los datos de uso, así como los datos de eficacia y seguridad procedentes de ensayos clínicos, notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y los procedentes de la bibliografía científica y guías de práctica clínica.

Las conclusiones de esta revisión fueron que en los últimos años se ha observado un incremento en el número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves de tipo alérgico (fundamentalmente shock anafiláctico, angioedema y dificultad respiratoria) asociadas a su administración. Asimismo se ha concluido que la evidencia científica actual no apoya su uso para las indicaciones recogidas en la ficha técnica.

En consecuencia, el CSMH recomendó suspender la autorización de comercialización de Inzitan®, por lo que se procederá a la suspensión de la autorización de comercialización, con fecha efectiva a partir del 30 de diciembre de 2017.

La AEMPS informa y recomienda a los profesionales sanitarios:

- El medicamento Inzitan® se dejará de comercializar a partir del 30 de diciembre de 2017, a partir de esta fecha no se podrá prescribir ni dispensar.
- Hasta entonces:
 - o Se recomienda a los médicos no prescribir Inzitan® y valorar otra alternativa de tratamiento si fuese necesario.
 - o Se recomienda a los farmacéuticos que ante una prescripción de Inzitan®, indiquen al paciente que acuda al médico para valorar otras posibles alternativas de tratamiento dada su próxima suspensión de comercialización.
 - o Las existencias disponibles a partir del 30 de diciembre de 2017 en almacenes de distribución y farmacias se deberán devolver a partir de esa fecha al laboratorio titular por los canales habituales.

SEGURIDAD DEL PACIENTE

Compromiso por la calidad de las sociedades científicas

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.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sccc.htm

Sociedad Española de Geriátría y Gerontología y Sociedad Española de Medicina Geriátrica

RECOMIENDAN

1. No usar medidas terapéuticas intensivas para conseguir una reducción de HbA1c <7,5% en ancianos con multimorbilidad, frágiles, dependientes y con una expectativa de vida <10 años.
2. No prescribir fármacos sin considerar el tratamiento previo, evaluar interacciones y el grado de adherencia al cumplimiento.
3. No tomar decisiones clínicas en personas mayores de 75 años sin haber evaluado su situación funcional.
4. No indicar colocación de sonda nasogástrica ni gastrostomía percutánea en pacientes con demencia en fase avanzada.
5. No indicar el estudio de factores de riesgo genético de demencia (como Genotipo APOE) con fines de asesoramiento genético en el sujeto asintomático.

Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

RECOMIENDA

1. No administrar plasma o complejos protrombínicos para reversión de los antagonistas de la vitamina K en situaciones que no sean de emergencia (es decir, fuera del entorno de hemorragia grave, hemorragia intracraneal o cirugía de urgencia).
2. No transfundir un número mayor de concentrados de hematíes que los necesarios para aliviar los síntomas de la anemia o para volver a un paciente a un rango seguro de hemoglobina (7 a 8 g/dl en pacientes no cardíacos estables).
3. No transfundir concentrados de hematíes en anemia ferropénica sin inestabilidad hemodinámica.
4. En pacientes adultos con anemia que reciben un estimulador de la eritropoyesis, no se recomienda la corrección rutinaria a niveles de hemoglobina superior a 12 g/dl (ajustar dosis para nivel Hb deseado entre 10 y 12 g/dl).
5. No realizar PAAF para el diagnóstico de un paciente con adenopatías en la que se sospeche un origen linfóide neoplásico.

ERRORES DE MEDICACIÓN

Eligard (leuporelina acetato): errores de medicación asociados con pérdidas de producto al apretar excesivamente la aguja de seguridad

Eligard (leuporelina acetato) está indicado en el tratamiento del carcinoma de próstata avanzado hormonodependiente y en el tratamiento del carcinoma de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado hormonodependiente en combinación con radioterapia. Está disponible en formulación semestral (45 mg), trimestral (22,5 mg) y mensual (7,5 mg).

En 2013, se introdujo en la Unión Europea una nueva aguja de seguridad para Eligard. Desde entonces, se han notificado 295 casos de errores de medicación relacionados con pérdidas de producto a través de la jeringa por apretar excesivamente la aguja de seguridad.

La aguja de seguridad se fija a la jeringa a una profundidad diferente que la aguja convencional. Para fijar la aguja de seguridad a la jeringa, hay que girar suavemente la aguja en el sentido de las agujas del reloj, aproximadamente tres cuartos de giro, hasta que la aguja quede firme.

Si la aguja de seguridad se gira del

todo en la conexión Luer Lock de la jeringa, el cono de la aguja puede llegar a agrietarse, resultando en pérdidas de producto durante la inyección y en una inyección incompleta del producto.

Si se aprieta en exceso el cono de la aguja de seguridad durante la reconstitución, este puede agrietarse, llegando a salirse el producto durante la inyección, con un posible riesgo de falta de eficacia por infradosificación. En aquellos casos en los que se sospeche un manejo o manipulación incorrecta de Eligard, se deben evaluar los niveles de testosterona.

Teniendo en cuenta la viscosidad del producto reconstituido, se debe utilizar la aguja adecuada para garantizar que se inyecta la totalidad del producto al paciente. La aguja estándar utilizada durante la práctica clínica es diferente a las agujas de seguridad proporcionadas para Eligard. Para las dosis de 7,5 mg y 22,5 mg, en el envase se proporciona una aguja de calibre 20 y para la dosis de 45 mg, en el envase se pro-

porciona una aguja de calibre 18.

Si el cono de la aguja se agrieta, presenta daños o se sale el producto, la aguja de seguridad no debe reemplazarse. Lo que se deberá hacer en estos casos es desechar todo el producto (la unidad de Eligard) de forma segura y reconstituir e inyectar un producto nuevo (una nueva unidad de Eligard).

Se puede producir falta de eficacia clínica debido a una incorrecta reconstitución del producto. Para las instrucciones de preparación y administración del producto, y para la evaluación de los niveles de testosterona en los casos en los que se sospeche o se conozca que ha tenido lugar una incorrecta manipulación, ver sección 4.2 y sección 6.6 de la Ficha Técnica europea.

La ficha técnica y el prospecto de Eligard se han actualizado con instrucciones más detalladas para la preparación, en ellos podrá encontrar información detallada sobre la preparación y reconstitución del medicamento.

CASOS FARMACOTERÁPICOS

Un paciente con psoriasis moderada-grave resistente al tratamiento

Historia clínica: Varón de 42 años que inició hace 4 años una psoriasis. No presenta artritis psoriásica. Hasta el momento ha recibido metotrexato y ciclosporina. No consiguió controlar la enfermedad (PASI basal 31,5), por lo que inició tratamiento con adalimumab

hace 6 meses. A los 3 meses del tratamiento se le determinó de nuevo el PASI obteniendo un valor de 20. A los 6 meses el PASI no mejoraba, por lo que se decide suspender el tratamiento con adalimumab por falta de eficacia. En la consulta de dermatología se debate

cuál sería el mejor fármaco para que este paciente continúe el tratamiento en los próximos días.

Comentario: Ante un fracaso terapéutico existen 3 alternativas posibles: intensificación del tratamiento (generalmente

aumentando la frecuencia de administración), cambio de fármaco biológico y combinaciones terapéuticas.

La intensificación del tratamiento no está aprobada explícitamente en la ficha técnica. Sin embargo, se ha propuesto aumentar la dosis temporalmente de adalimumab a 40 mg/semana (vs. dosis habitual, 40 mg cada 15 días). En una cohorte observacional prospectiva de pacientes con fracaso terapéutico a adalimumab en los que se intensificó la dosis, el 25% de los pacientes alcanzaron una respuesta PASI 50 a las 12 semanas y el 35% a las 24 semanas. Los pacientes con mayor probabilidad de respuesta (48%) a la intensificación de la dosis son los que presentan un fallo terapéutico secundario, con relativamente bajo peso y enfermedad de corta duración.

Las combinaciones terapéuticas se emplean frecuentemente para mejorar la eficacia de los fármacos biológicos. Sin embargo, en un tratamiento combinado con metotrexato sin aumentar la dosis de adalimumab se alcanzó un PASI 50 en el 9% y 18% de los pacientes, a las 12 y 24 semanas del tratamiento.

El cambio de biológico es preferible desde un punto de vista farmacoeconómico. Según Puig (2014) el cambio de fármaco biológico siempre es más coste efectivo. El cambio a ustekinumab cada 3 meses sería la alternativa más eficiente (13.670 €/año) después de 7 semanas de intensificación de adalimumab (14.591 €/año). También existen series de casos que indican buena respuesta tras el cambio de anti-TNF a ustekinumab (Puig, 2014).

Por ello, aunque los datos disponibles son muy limitados y se requieren

estudios adicionales. Además de las consideraciones anteriormente expuestas deberán tenerse en cuenta las características clínicas del paciente, el mecanismo de acción del fármaco, la posología y vía de administración, así como el papel del desarrollo de anticuerpos antifármaco. En este sentido el mecanismo de acción de ustekinumab, distinto de los anti-TNF, podría posicionar a ustekinumab como tratamiento biológico de segunda línea.

Bibliografía:

Puig L. Treatment of moderate to severe plaque psoriasis with biologics: analysis of the additional cost of temporary dose escalation vs switch to another biologic after failure of maintenance therapy. *Actas Dermasifiliogr* 2014; 105(4): 401-12.

Rocío María PRIETO PÉREZ

COMISIÓN DE INFECCIONES

El Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos presenta la web www.resistenciaantibioticos.es

El Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) ha abierto al público la página web www.resistenciaantibioticos.es, donde ofrecerá información sobre el desarrollo de las actividades en las que está trabajando esta estrategia nacional promovida por los Ministerios de Sanidad y Agricultura y coordinada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Además de toda la información sobre el Plan Nacional y quienes forman parte de él, la página incluye en el apartado 'Súmate al PRAN' contenidos divulgativos dirigidos al público general, con el objetivo de informar y concienciar sobre

la importancia del uso prudente de los antibióticos y el riesgo que entraña para la salud de todos el mal uso de estos medicamentos.

En la pestaña dirigida a los 'Profesionales', está disponible la información de cada una de las seis líneas estratégicas del PRAN: Vigilancia; Control; Prevención; Investigación; Formación y Comunicación. En cada una de ellas podrán consultarse y descargarse los documentos elaborados por los diferentes Grupos de Trabajo, así como diferentes materiales y campañas diseñadas en el marco de esta estrategia.

La página web incluye la aplicación 'Mapas de consumo', una herramienta

online para consultar en tiempo real las cifras de consumo de antibióticos en España, tanto en el ámbito hospitalario como en el de Atención Primaria. Esta herramienta ofrece la posibilidad de realizar búsquedas por ámbito, año y/o tipo de antibiótico.

Otro nuevo recurso de este portal es 'PRANet', un foro de debate interno para todos los colaboradores del PRAN que cuenta también con un apartado específico para investigadores que desarrollen sus trabajos en el área de antibióticos y resistencia a los antimicrobianos. Asimismo, el PRAN cuenta ya con perfiles en Twitter y Facebook.

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. Sarahi E. Valdez Acosta, Dra. Esperanza González Rojano, Dr. Daniel Romero Palacián, Dra. María José Hernández Martínez, Dr. Francisco Abad Santos, Dra. Dolores Ochoa Mazarro)

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

sarahielizabeth.valdez@salud.madrid.org; egonzalezr@salud.madrid.org;
danielrafael.romero@salud.madrid.org; mhmartinez@salud.madrid.org;
francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org

