



:: ÍNDICE ::

Enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) asociadas a fármacos

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



EDITORIAL

- Plan Bolonia en La Princesa.

ARTÍCULO

- Enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) asociadas a fármacos.

MEDICINA PREVENTIVA

- Aislamientos 2014: precauciones adicionales en el Hospital Universitario de la Princesa.

ENSAYOS CLÍNICOS

- Tratamiento intraarterial para el accidente cerebrovascular isquémico agudo.

FARMACOVIGILANCIA

- Codeína: nuevas restricciones de uso como antitusígeno en pediatría.

- Gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida: fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con lesión renal aguda.

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Interacción de levofloxacino con acenocumarol.

CASOS FARMACOTERÁPICOS DEL SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- ¿Podría haber una asociación entre la talasemia y el desarrollo de tumores óseos malignos?

CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García
Alberto Morell Baladrón
Francisco Abad Santos

SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:

Dolores Ochoa Mazarro

SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

JEFE DEL SERVICIO:

Antonio García García.

JEFE DE SECCIÓN

Francisco Abad Santos.

FACULTATIVO ESPECIALISTA:

Dolores Ochoa Mazarro.

INVESTIGADORES DOCTORES:

Teresa Cabaleiro Ocampo

María Francisca Cano Abad

Ana Ruíz Nuño

Cristóbal de los Ríos

Rafael León Martínez

Elizabeth Barreto Quiñones

MONITOR DE ENSAYOS CLÍNICOS:

Juan Diego López de la Reina Maroto

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

BECARIOS PREDOCTORALES:

Rocío Prieto Pérez

Anetta Wojnicz

Carmen Belmonte Campillo

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Angela Rivas Acosta

Sarahí E. Valdez Acosta

Esperanza González Rojano

TÉCNICO DE LABORATORIO:

María Talegón García

SECRETARIA 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

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.hup.es/ecl/far/index.html>

<http://www.ifth.es/revistas>

Plan Bolonia en La Princesa

El otro día, cuatro alumnos de quinto curso de medicina expusieron ante sus 49 compañeros el tema del tratamiento de la diabetes tipo 2. Lo hicieron en el marco de los seminarios de la asignatura de farmacología clínica, que preparan los alumnos con la tutela de un profesor y que luego exponen ante la clase valiéndose de esa todopoderosa herramienta llamada PowerPoint en el argot informático. Aunque esta actividad docente pudiera parecer novedosa a la luz de la dolorosa implantación del Plan Bolonia, que pretende crear un espacio común en la enseñanza superior a nivel de la Unión Europea, el hecho es que desde 1977, en la asignatura de farmacología de tercer curso, ya nos habíamos adelantado al Plan Bolonia con los Minicongresos de Estudiantes. A lo largo del curso, un grupo de 3-4 alumnos preparaban un trabajo farmacológico o farmacoterápico con la tutela de un profesor. El conjunto de los trabajos, entre 50 y 60, se presentaban por los alumnos del Minicongreso de Farmacología que, durante dos días, acogía a alumnos y profesores en el aula magna y seminarios del decanato (comunicaciones orales) y en el vestíbulo del decanato (carteles). Como profesor de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y su Hospital Universitario de La Princesa, confieso que esta actividad docente me ha producido más satisfacción intelectual y emocional que cualquier otro método docente incluidas las clases teóricas, tan queridas por los funcionarios gestores que miden casi todo en función de las horas asignadas a esa napoleónica, vetusta y poco práctica actividad educativa.

En Medicina de la UAM, el Plan Bolonia no viene a innovar nada que no sepamos y hayamos hecho en casi medio siglo de vida de nuestra Facultad. La primera promoción del "innovador" Plan ha convertido sexto curso en un rotatorio por especialidades clínicas; ¡pero si esto ya lo hacíamos al principio de los años 70 del siglo XX en nuestra Facultad! Pero con los años, los gestores políticos de la educación universitaria consideraron que en la UAM no podíamos ser innovadores y llenaron sexto curso de asignaturas. Ahora Europa vacía de contenidos teóricos el último año de la carrera y nos retrotrae al pasado de la UAM, un curso sexto rotatorio y un proyecto de investigación fin de grado, es decir, nuestra vieja tesina. ¡Qué cosas! Para una actividad docente que innovamos, vienen los funcionarios de turno y se la cargan.

Pero independientemente de los avatares políticos, al menos en farmacología de la UAM nos han dejado continuar durante 40 años con nuestros principios docentes, es decir, hacer que el alumno se divierta aprendiendo, cosa que no tiene más secreto que implicarle activamente en su proceso médico-educativo. Vuelvo al seminario de selección y uso de fármacos en el tratamiento de la diabetes tipo 2, que con mi tutela, prepararon los alumnos de quinto curso y expusieron ante sus compañeros el pasado viernes 17 de abril de 2015.

Elisabeth Hurtado introdujo el tema con un índice de los puntos que se iban a tratar. Para crear el adecuado marco farmacoterápico, habló de la diabetes mellitus tipo 2, de su impacto socio-sanitario y económico y del riesgo macrovascular (ictus, infarto de miocardio) y microvascular (polineuropatía periférica, retinopatía, nefropatía) y expuso el caso clínico de un camionero que tenía dificultades para llevar a cabo una pauta farmacoterápica rigurosa y un adecuado régimen de vida. Por su parte, Rodrigo Hidalgo expuso sus puntos de vista sobre los objetivos del tratamiento y el nivel de descenso de la hemoglobina glicosilada según cada paciente (HbA1c menos de 7, de 6.5 o incluso de 6). Presentó el ensayo clínico ADVANCE que se hacía esta pregunta sobre el control intensivo de la diabetes en un paciente camionero en el que había que minimizar el riesgo de hipoglucemia farmacológica, dada su peligrosa profesión.

A continuación Gabriela Huerta expuso las numerosas medicaciones anti-diabéticas disponibles, clásicas y recientes, y se dirigió a sus compañeros con preguntas sobre las indicaciones de cada grupo de fármacos, contrastando sus opiniones con las de la guía ADA 2014 ("American Diabetes Association").

Finalmente, Gabriel Liaño volvió al caso clínico con preguntas específicas acerca del uso inicial de metformina en el camionero, con o sin una sulfonilurea añadida, o las más caras nuevas medicaciones.

El coloquio y la participación de numerosos alumnos fue excepcional y tuve que finalizar el debate con la conclusión de que la pregunta del control estricto de la diabetes para mitigar el riesgo cardiovascular, no tenía hoy una respuesta clara. En el caso del camionero, ese riguroso control podría llevar a una hipoglucemia que podría causar un peligroso accidente de carretera.

Alumnos con más o menos motivación los ha habido siempre, los hay ahora y siempre los habrá. Sin embargo, hoy campa a sus anchas la idea de que el alumno va a hacer el mínimo esfuer-

zo para cumplir y aprobar. No estoy de acuerdo. El mínimo esfuerzo es el que hace el profesor que por sus múltiples ocupaciones o simplemente porque va a "cumplir", no dedica tiempo a sus sagradas funciones de profesor. Si se les dedica tiempo y esfuerzo, y se les hace partícipes del proceso educativo, los alumnos de medicina responden con esos principios que traen de casa y de la escuela, aprender haciéndolo, no solo escuchándolo pasivamente.

Ah, se me olvidaba. Mis alumnos se desviven por terminar sus presentaciones con un apunte humanista. ¿Es que la medicina es hoy solo técnica? ¿Acaso el ser humano que sufre es solo una máquina que hay que reparar? Una de las poesías que más me impresionaron la presentaron Daniel Lozano, Cristina Madrid y Sergio Madueño, al final de su seminario sobre nuevos fármacos para

el tratamiento del melanoma. Es de Bertolt Brecht, se llama "La Piel" y reza así:

La piel, de no rozarla con otra piel
se va agrietando...
Los labios, de no rozarlos con otros labios
se van secando...
Los ojos, de no mirarse con otros ojos
se van cerrando...
El cuerpo, de no sentir otro cuerpo cerca
se va olvidando...
El alma, de no entregarse con toda el alma
se va muriendo.

Antonio G. GARCÍA
Co-Director

ARTÍCULO

Enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) asociadas a fármacos

Tamara ALONSO PÉREZ, Elena GARCÍA CASTILLO, Claudia VALENZUELA.

Servicio de Neumología del Hospital Universitario de La Princesa

Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo heterogéneo de procesos que presentan manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias comunes y que afectan a las estructuras alveolointersticiales, a las pequeñas vías aéreas y a la vasculatura pulmonar. Según el consenso elaborado por la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) en el año 2002 y actualizado en el 2013, estas entidades se clasifican en tres grandes grupos. El primero de ellos está constituido por las neumonías intersticiales idiopáticas (NII), el segundo por las EPID de causa conocida, entre las que se incluyen las inducidas por fármacos y radioterapia, y el tercero engloba otras entidades primarias o asociadas a procesos no bien definidos (1-2).

EPID inducida por fármacos

Las EPID son la forma más frecuente de enfermedad pulmonar inducida por fármacos y su diagnóstico requiere una

aproximación similar a la que se realiza en estas entidades asociadas a otras causas.

Numerosos fármacos de uso clásico y algunos de introducción más reciente (quimioterápicos, factores estimulantes del crecimiento de colonias, anti-factor de necrosis tumoral α (TNF α) o anticuerpos monoclonales) así como drogas de consumo ilícito, plantas medicinales y radiación pueden provocar esta afectación. Las EPID inducidas por fármacos representan un 3% del total de EPID y su incidencia y prevalencia se han modificado a lo largo del tiempo acorde con los cambios en la utilización de estos medicamentos. Entre aquellos que se asocian más frecuentemente con EPID se encuentran antibióticos, amiodarona, antiinflamatorios no esteroideos, quimioterápicos (bleomicina, busulfán, cloram-bucil, ciclofosfamida, metrotexate, mitomicina) y nitrosaminas. Algunos agentes biológicos como citoquinas o factores de crecimiento, y proteínas como inmunoglobulinas o globulinas antitímocito también están relacionados. Entre los factores de riesgo relacionados con el

desarrollo de afectación intersticial por fármacos se encuentran la edad avanzada (≥ 60 años), los antecedentes de lesión o cirugía pulmonar, el deterioro funcional respiratorio, la exposición previa a radiación y el deterioro de función renal ya que conlleva mayor dificultad en la eliminación del fármaco responsable del cuadro (3-4).

En cuanto a la patogenia, la mayor parte de los mecanismos son desconocidos, si bien se ha descrito la existencia de un efecto directo sobre las células alveolares tipo I o las células endoteliales mediado por fármacos citotóxicos y otros que activan el sistema inmune actuando como antígenos. La mayor parte de los fármacos que pertenecen a un mismo grupo suelen inducir un patrón de afectación pulmonar similar lo que sugiere que existe un mecanismo citopático común, siendo infrecuente la reactividad cruzada entre ellos salvo en el caso de quimioterápicos, anticonvulsivantes y estatinas.

El diagnóstico de estas entidades se establece según los criterios que se re-

cogen en la Tabla I. Es fundamental la existencia de una asociación temporal entre la exposición al posible fármaco causal y la aparición de signos y/o síntomas, pudiéndose deducir esta relación cronológica a partir de la historia clínica, de los hallazgos radiológicos previos al inicio del tratamiento con el fármaco, o cuando la retirada del mismo da lugar a una mejoría significativa (5).

Las EPID inducidas por fármacos pueden manifestarse de forma aguda con un fallo respiratorio grave que se acompañe radiológicamente de infiltrados pulmonares bilaterales extensos. Estas manifestaciones suelen corresponderse con diferentes patrones clínico-patológicos entre los que se encuentran: neumonía intersticial aguda (asociada a β -bloqueantes, nitrofurantoína), *granulomatosis* pulmonar [inducida por *metotrexate*, interferón o terapia con Bacilo Calmette-Guérin (BCG)], *neumonía eosinofílica* (por *minociclina* o antiinfla-

matorios no esteroideos), *neumonía organizada* (con interferón, nitrofurantoína o estatinas), variante aguda de toxicidad pulmonar por *amiodarona*, *daño alveolar difuso* (asociado a *quimioterápicos* o aspirina), *edema pulmonar* (con aspirina, hidroclorotiazida, trasfusión de *hemoderivados*, *antidepresivos tricíclicos*, drogas de consumo ilícito) y hemorragia alveolar difusa (inducida por anticoagulantes e inhibidores de los receptores IIB/III plaquetares). Clínicamente se manifiesta con tos seca, fiebre alta y disnea con infiltrados pulmonares bilaterales, patrón en vidrio deslustrado y en ocasiones derrame pleural. El curso es rápidamente progresivo dando lugar a un fallo respiratorio grave que suele requerir ventilación mecánica invasiva (1, 6).

El lavado broncoalveolar (LBA) es útil en el diagnóstico de la hemorragia alveolar difusa, ya que puede ser macroscópicamente hemorrágico mostrando aumento de la tinción en las

sucesivas alícuotas, y en la neumonitis por hipersensibilidad aguda asociada a fármacos, neumonía eosinofílica y afectación pulmonar por quimioterápicos objetivándose un aumento de linfocitos, eosinófilos y células displásicas tipo II, respectivamente. También es de utilidad para descartar la existencia de procesos infecciosos especialmente en pacientes inmunodeprimidos. En casos seleccionados se requiere una biopsia pulmonar abierta para confirmar el diagnóstico y descartar otros posibles procesos concomitantes (7).

Todos estos patrones clínico-patológicos descritos pueden cursar de forma subaguda o crónica si existe una sospecha inicial y se suspende de forma precoz el tratamiento, si la reacción se decapita al iniciar corticoterapia o si el daño mediado por el fármaco es de menor intensidad.

Tabla I. Criterios diagnósticos en las *Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID) asociadas a fármacos*.

1. Historia farmacológica compatible

Anamnesis dirigida que recoja de forma detallada la historia farmacológica (tipo, dosis, duración...) incluyendo medicamentos de acceso libre, drogas de consumo ilegal, productos de herbolario elaborados en domicilio...

2. Manifestaciones clínicas, radiológicas y/o histológicas compatibles

3. Exclusión de otras causas

Establecer diagnóstico diferencial con infecciones (especialmente importante en inmunodeprimidos), edema pulmonar cardiogénico, exacerbación de enfermedad pulmonar previa...

4. Mejoría de las manifestaciones clínicas tras la suspensión del tratamiento

5. Exacerbación de los síntomas tras reanudar el tratamiento

Reanudar la administración del fármaco para identificarlo como agente causal de la enfermedad no se recomienda de forma generalizada y sólo es aceptable si el paciente requiere ese tratamiento o si la seguridad de reintroducirlo está asegurada

Adaptado de Kubo et al 2013 (5).

REFERENCIAS

1. Xaubet A, Ancochea A, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez E, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol 2003; 39 (12): 580-600.

2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, Talmadge EK Jr, Lynch D, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 733-48.

3. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. Respiration 2004; 71(4): 301-26.

4. <http://www.pneumotox.com>. Pneumotox® website, 1997. Producers: Foucher P, Camus P.

5. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, Kameda H, Kusumoto M, Genma A et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. Respiratory Investigation 2013; 51: 260-77.

6. Ellis SJ, Cleverly JR, Müller NL. Drug-induced lung disease: High-resolution CT findings. AJR AM J Roentgenol 2000; 175: 1019-24.

7. Costabel U, Uzaslan E, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. Clin Chest Med 2004; 25: 25-36.



“Las estatinas se consideran los fármacos de elección para el tratamiento de la dislipemia”.

MEDICINA PREVENTIVA

Aislamientos 2014: precauciones adicionales en el Hospital Universitario de la Princesa

Guadalupe ALEMÁN VEGA y Angels FIGUEROLA TEJERINA

Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de La Princesa

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

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

En la actualidad el mayor porcentaje de aislamientos hospitalarios se deben a infecciones y/o colonizaciones por microorganismos multirresistentes. Las bacterias multirresistentes son aquellas resistentes a dos o más grupos de antimicrobianos, empleados habitualmente en su tratamiento.

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

- Se asocian a un incremento de la mortalidad, no porque se trate de patógenos más virulentos sino por las limitadas alternativas terapéuticas.

- Se asocian a un mayor coste sanitario, derivado de una mayor estancia hospitalaria y un mayor consumo de recursos.
- La multirresistencia conlleva una sobreutilización de antimicrobianos de amplio espectro, con el consiguiente riesgo de aparición de nuevas resistencias.
- Y son causa de alarma profesional y social, en particular ante la ocurrencia de brotes epidémicos.

La vigilancia y el control de las infecciones debe constituir una prioridad para los profesionales sanitarios, enmarcada en las estrategias de seguridad del paciente y de la calidad asistencial. En el Hospital Universitario de La Princesa disponemos de un sistema de vigilancia y control de los pacientes que requieren precauciones adicionales, cuyos objetivos son:

- Objetivo general

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

- Objetivos específicos

- Detectar precozmente a los pacientes con infección o colonización por microorganismos epidemiológicamente importantes o altamente transmisibles.

gicamente importantes o altamente transmisibles.

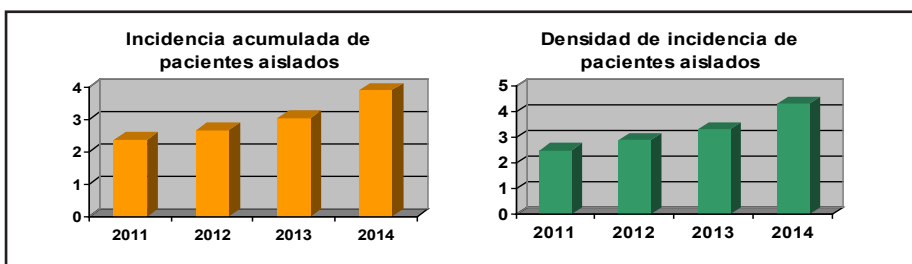
- Detectar y controlar los brotes nosocomiales por este tipo de microorganismos.
- Analizar la evolución temporal y las características clínicas de los pacientes infectados o colonizados por estos microorganismos.

En el presente informe se presentan los resultados del año 2014, globales y por microorganismos, de nuestro sistema de vigilancia de aislamientos hospitalarios, así como su comparación con los tres años previos.

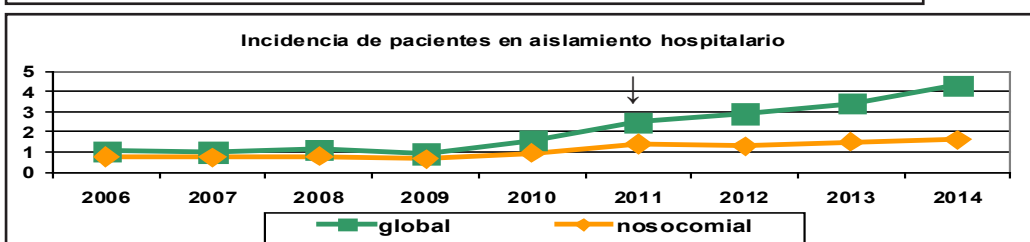
Incidencia de casos

Durante el año 2014 el Servicio de Medicina Preventiva realizó 585 aislamientos hospitalarios. La incidencia acumulada ha sido de 4% y la densidad de incidencia de 4,3‰ pacientes-día de estancia. (**Grafica 1**)

La tendencia ascendente que se observa ha resultado ser estadísticamente significativa ($\chi^2 = 13$; 2 gl; $p < 0,05$), es decir que en los últimos 4 años han aumentado los pacientes ingresados que han requerido aislamiento hospitalario. (**Grafica 2**).



Grafica 1



Grafica 2

→Puesta en marcha de las alertas microbiológicas (1º trimestre 2011)

En 2014, el 38% de las infecciones que motivaron el aislamiento fueron de origen nosocomial. Este porcentaje ha disminuido significativamente en los cuatro últimos años ($\text{Chi}^2 = 26; 3 \text{ gl}; p < 0,05$). (Grafica 3)

Características de los casos

La edad media de los pacientes que precisaron precauciones adicionales en 2014 fue de 74 años (DE 17) con una mediana de 78 años. El 54% fueron varones. El 1% se encontraban en coma, el 13% estaban diagnosticados de enfermedad renal crónica, el 25% de neoplasia, el 20% de EPOC y el 28% eran diabéticos.

El 8% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 16% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 67% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 18% en servicios quirúrgicos y el 15% en UCI/REA. (Grafica 4)

Los servicios con mayor carga de aislamientos en 2014 han sido: Medicina Interna (27,4%) y Enfermedades Infecciosas (5,8%), seguido de Cuidados Intensivos (11,5%) y Neumología (10,3%).

Características de los aislamientos

En 2014, el 86% de los aislamientos fueron de contacto, 1,2% aéreos por Mycobacterium tuberculosis, 0,5% aislamientos de gotitas por meningitis meningocócica, el 11% aislamiento de gotitas y contacto por gripe y el 0,5% aislamiento aéreo y contacto por varicela. En el 12% de los pacientes aislados (69) se identificó más de un microorganismo susceptible de precauciones adicionales. (Grafica 5)

Los patógenos más frecuentemente implicados fueron las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) con 211 casos (36%), seguidas de Pseudomonas aeruginosa multiresistente (PAR) con 84 casos (14%), Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) con 76 casos (13%), Clostridium difficile (CD) con 71 casos (12%), Gripe con 64 casos (11%), Enterobacterias con carbapenemasas (EPC) con 54 casos (9%) y Acinetobacter baumannii (AANT) con 9 casos (1,5%).

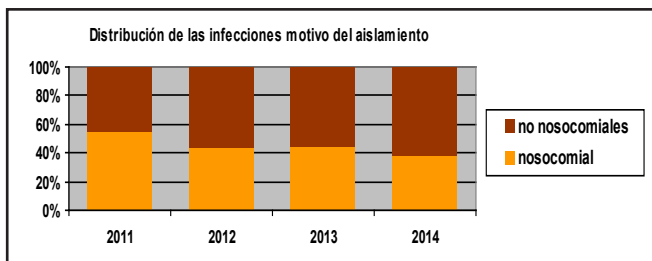
En el siguiente gráfico se presenta la evolución en la distribución de los patógenos que más frecuentemente han

sido causa de aislamiento de 2011 a 2014. (Grafica 6)

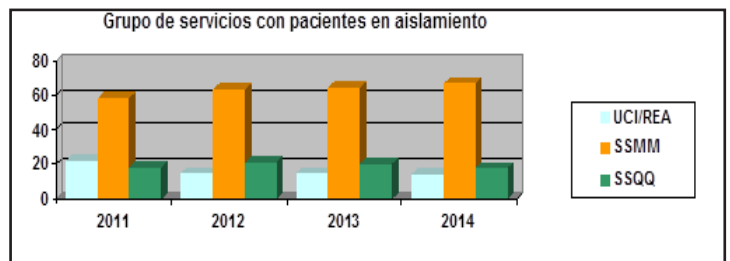
Cabe señalar que el gráfico se ha construido con el primer microorganismo detectado que ha motivado el aislamiento y que, en el caso de las enterobacterias portadoras de betalactamasas y carbapenemasa simultáneamente, se ha representado sólo en la barra de las carbapenemasas. Los porcentajes se han calculado sobre el total de pacientes aislados cada uno de los años.

La duración media de las precauciones adicionales ha sido de 10 días (DE 13) con una mediana de 7 días. Aunque la duración media ha disminuido ligeramente en los últimos años, al analizar la mediana no observamos diferencias estadísticamente significativas (9 días en 2011, 7 días en 2012 y 8 días en 2013).

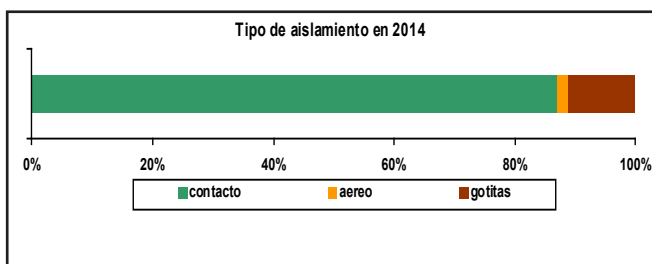
El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue la negativización de los cultivos en el 43% de los casos, por alta hospitalaria en el 45% y por exitus en el 11%. No se han observado diferencia en estos porcentajes a lo largo de los años de estudio. (Grafica 7)



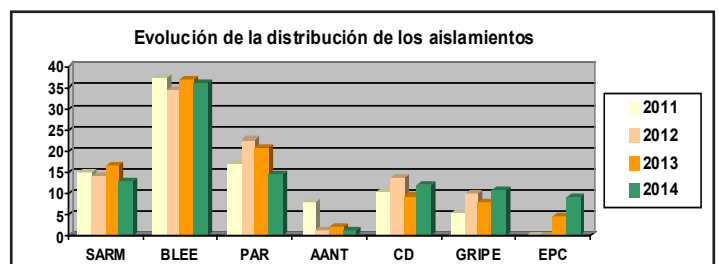
Grafica 3



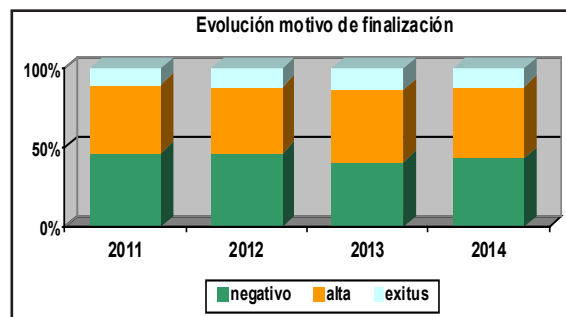
Grafica 4



Grafica 5



Grafica 6



Grafica 7

En 2014, las muestras donde se detectaron con mayor frecuencia estos microorganismos han sido las urinarias (23%) seguidas de las respiratorias (19%). En la siguiente gráfica se presenta la distribución del primer cultivo motivo del aislamiento. (**Grafica 8**)

Debido a la puesta en marcha del proyecto Resistencia Zero (RZ), en junio de 2014, se ha producido un importante incremento de los aislamientos por sólo colonización. (**Grafica 9**)

El proyecto consiste en realizar un muestreo de todos los pacientes que ingresan en la UCI con alto riesgo de desarrollar infecciones por microorganismos multirresistentes. En todos aquellos pacientes colonizados por este tipo de microorganismos se indican precauciones de contacto hasta su negativización.

En marzo de 2011 finalizó la implementación de las alertas microbiológicas para los microorganismos multirresistentes y/o epidemiológicamente relevantes en Nostradamus.

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

En 2014 identificamos y aislamos a

76 pacientes ingresados con cultivos positivos a SARM, lo que supone una incidencia de 0,5% y una densidad de incidencia de 0,6‰. (**Grafica 10**)

La edad media de los pacientes fue de 76 años (DE 16) con una mediana de 80 años. El 55% fueron varones. El 4% se encontraban en coma, el 20% estaban diagnosticados de enfermedad renal crónica, el 21% de neoplasia, el 28% de EPOC y el 41% de diabetes.

El 7% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 11% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 70% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 18% en servicios quirúrgicos y el 11% en UCI/REA.

El 29% de las infecciones por SARM en 2014 han sido nosocomiales, porcentaje menor que en años anteriores: 51% en 2011, 48% en 2012 y 37% en 2013.

Las infecciones más frecuentes por SARM en 2014 han sido las respiratorias (46%), seguidas de las infecciones de piel y partes blandas (33%). En la siguiente gráfica se presenta la distribución de la totalidad de los aislamientos por SARM. (**Grafica 11**)

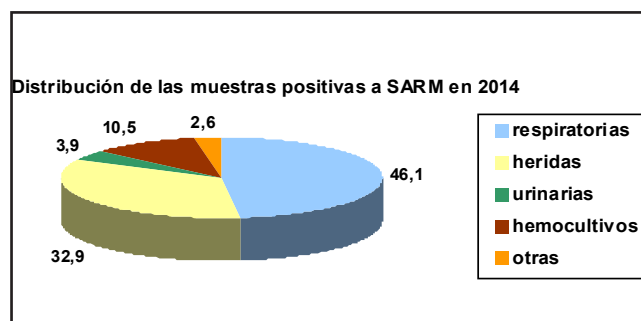
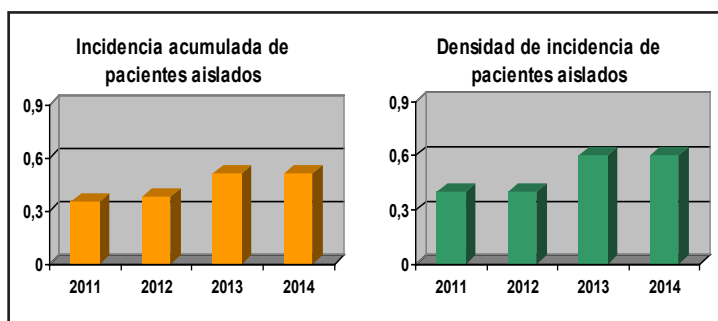
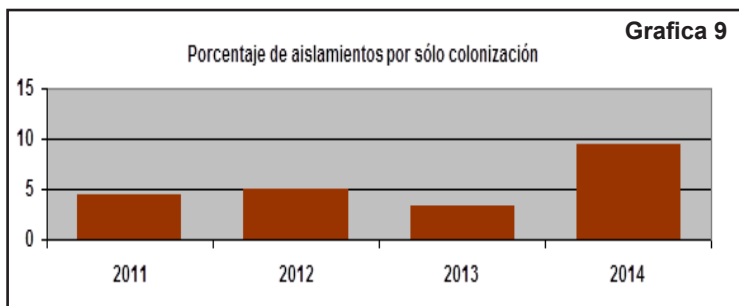
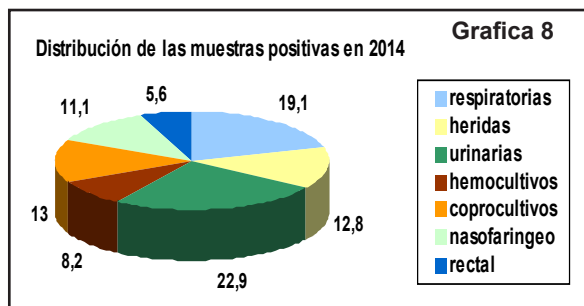
Se han identificado un 5% de pacientes sólo colonizados por SARM en nasofaringe sin infección clínica, porcentaje superior al de años previos, seguramente inducido por el proyecto Resistencia Zero.

El porcentaje de reaislamientos por SARM ha alcanzado un 8% frente al 92% de casos nuevos (6% en 2011, 5% en 2012 y 13% en 2013).

La duración media del aislamiento fue de 11 días (DE 14) con una mediana de 8 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido el alta hospitalaria en el 63% de los casos, la negativización de los cultivos en el 25% de los casos y por exitus en el 9%.

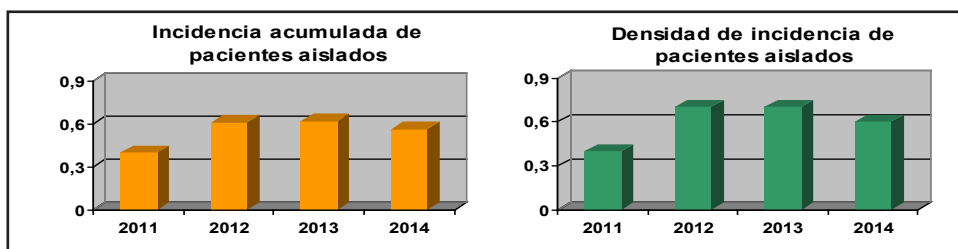
Aislamientos por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem (PAR)

En 2014 identificamos y aislamos a 84 pacientes ingresados con cultivos positivos a PAR, lo que supone una incidencia de 0,56% y una densidad de incidencia de 0,6‰ pacientes-día de estancia, cifras muy similares a los últimos dos años. (**Grafica 12**)



Grafica 10

Grafica 11



Grafica 12

La edad media de los pacientes fue de 71 años (DE 17) con una mediana de 75 años. El 63% fueron varones. El 7% estaban diagnosticados de enfermedad renal crónica, el 32% de neoplasia, el 26% de EPOC y el 30% de diabetes.

El 12% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 31% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 55% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 24% en servicios quirúrgicos y el 21% en UCI/REA.

El 55% de las infecciones por PAR en 2014 han sido nosocomiales, porcentaje similar al de 2013 (55%) y 2012 (52%), pero menor al de 2011 (70%).

Las infecciones más frecuentes por PAR en 2014 han sido las respiratorias (39%), seguidas de las infecciones urinarias (21%). En la siguiente gráfica se presenta la distribución de la totalidad de los aislamientos por PAR. **(Gráfica 13)**

Se han aislado 5 pacientes colonizados por PAR en tracto gastrointestinal sin infección clínica, identificados mediante coprocultivo y/o exudado rectal, lo que supone el 6% del total de aisla-

mientos por PAR en 2014 (5% en 2011, 18% en 2012 y 11% en 2013) volviendo a valores de 2011.

La duración media del aislamiento fue de 14 días (DE 21) con una mediana de 10 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la negativización de los cultivos en el 44% de los casos, el alta hospitalaria en el 35% de los casos y por exitus en el 20%.

Aislamientos por Enterobacterias multirresistentes

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

Aunque los carbapenémicos se han considerado los antibióticos de elección para este tipo de infecciones, en la actualidad existe un incremento importante de cepas resistentes a este grupo de antibióticos, por ser portadoras de carbapenemasas.

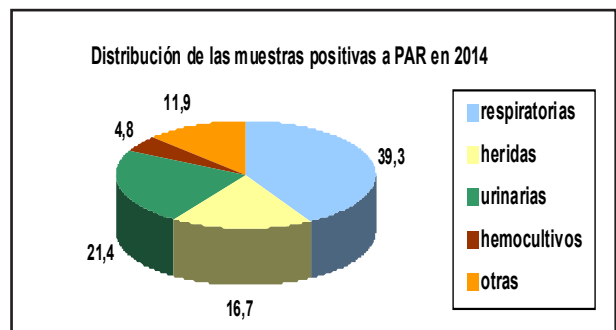
Las carbapenemasas son enzimas capaces de hidrolizar los carbapenémicos y, con frecuencia, presentan mecanismos de resistencia que afectan a aminoglucósidos, fluoroquinolonas, cotrimoxazol e incluso a colistina, adquiriendo un perfil de multirresistencia que dificulta enormemente su tratamiento antimicrobiano.

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

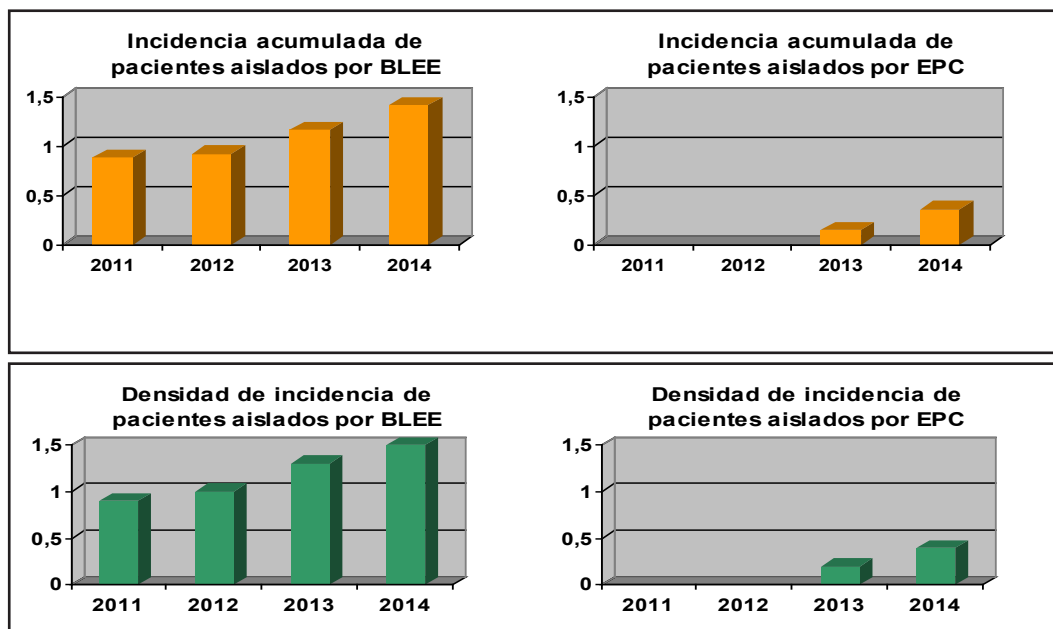
En 2014, identificamos y aislamos a un total de 265 pacientes ingresados con cultivos positivos a Enterobacterias productoras de BLEE y/o EPC, lo que supone una incidencia de 1,8% y una densidad de incidencia de 1,9‰ pacientes-día de estancia, cifras superiores a años anteriores. **(Gráfica 14)**

Aislamientos por Enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEE)

En 2014 identificamos y aislamos a 211 pacientes ingresados con cultivos



Gráfica 13



Gráfica 14

positivos a BLEE, lo que supone una incidencia de 1,4% y una densidad de incidencia de 1,5‰ pacientes-día de estancia, como podemos observar en los gráficos anteriores.

El 62% de Enterobacterias portadoras de BLEE fueron *Escherichia coli*, el 36% *Klebsiella pneumoniae* y el 2% *Enterobacter sp.*

La edad media de los pacientes fue de 75 años (DE 16) con una mediana de 79 años. El 54% fueron varones. El 0,5% se encontraban en coma, el 13% estaban diagnosticados de enfermedad renal crónica, el 20% de neoplasia, el 14% de EPOC y el 28% de diabetes.

El 8% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 18% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 64% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 20% en servicios quirúrgicos y el 16% en UCI/ REA.

El 32% de las infecciones por BLEE en 2014 han sido nosocomiales, porcentajes algo inferior que en años anteriores (46% en 2011, 35% en 2012 y 41% en 2013).

Las infecciones más frecuentes por BLEE en 2014 han sido las urinarias (46%), seguidas de bacteriemias y/o catéter (12%). Cabe destacar que el 16% de los aislamientos correspondieron a sólo colonizaciones. En la siguiente gráfica se presenta la distribución de la

totalidad de los aislamientos por BLEE. **(Gráfica 15)**

La duración media del aislamiento fue de 9 días (DE 9) con una mediana de 7 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la negativización de los cultivos en el 37% de los casos, el alta hospitalaria en el 53% de los casos y por exitus en el 10%.

Aislamientos por Enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC)

En 2014 identificamos y aislamos a 54 pacientes ingresados con cultivos positivos a EPC, lo que supone una incidencia de 0,4% y una densidad de incidencia de 0,4‰ pacientes-día de estancia.

No podemos comparar con años anteriores porque en junio de 2013 se aisló por primera vez una Enterobacteria portadora de carbapenemasa en nuestro hospital.

El 78% de Enterobacterias portadoras de carbapenemasas fueron *Klebsiella pneumoniae*, el 4% *Escherichia coli* y el 7% *Enterobacter sp.*

La edad media de los pacientes fue de 71 años (DE 26) con una mediana de 74 años. El 63% fueron varones. El 2% se encontraban en coma, el 15% estaban diagnosticados de enfermedad renal crónica, el 48% de neoplasia, el 15% de EPOC y el 24% de diabetes.

El 11% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 28% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 52% en servicios médicos, el 32% en servicios quirúrgicos y el 17% en la REA o en la UCI.

Las infecciones más frecuentes por EPC han sido las urinarias (28%), seguidas de las respiratorias (15%). En la siguiente gráfica se presenta la distribución de la totalidad de los aislamientos por EPC. **(Gráfica 16)**

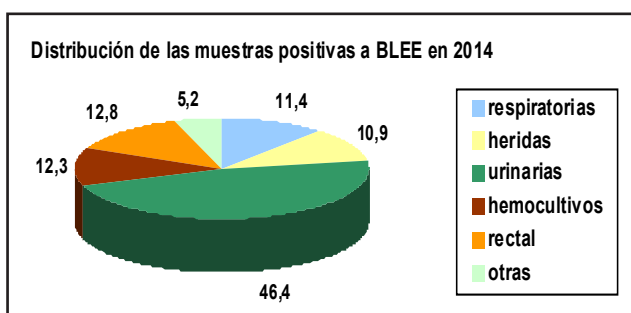
El 39% de las infecciones y/o colonizaciones por EPC han sido nosocomiales y en el 11% de los casos sólo se detectó colonización (en exudado rectal o coprocultivo).

La duración media del aislamiento fue de 16 días (DE 16) con una mediana de 10 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la negativización de los cultivos en el 39% de los casos, el alta hospitalaria en el 44% de los casos y por exitus en el 17%.

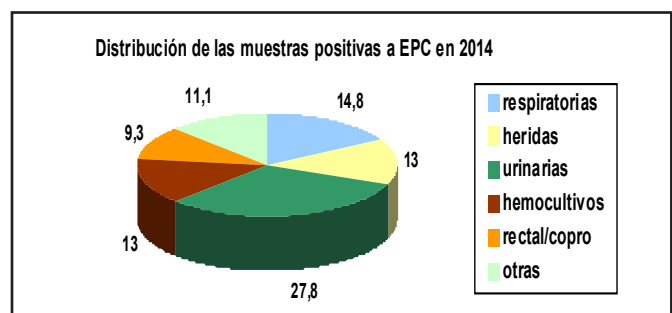
Aislamientos por *Clostridium difficile* (CD)

En 2014 identificamos y aislamos a 71 pacientes ingresados con cultivos positivos a CD, lo que supone una incidencia de 0,5% y una densidad de incidencia de 0,5‰, cifras algo superior a años anteriores. **(Gráfica 17)**

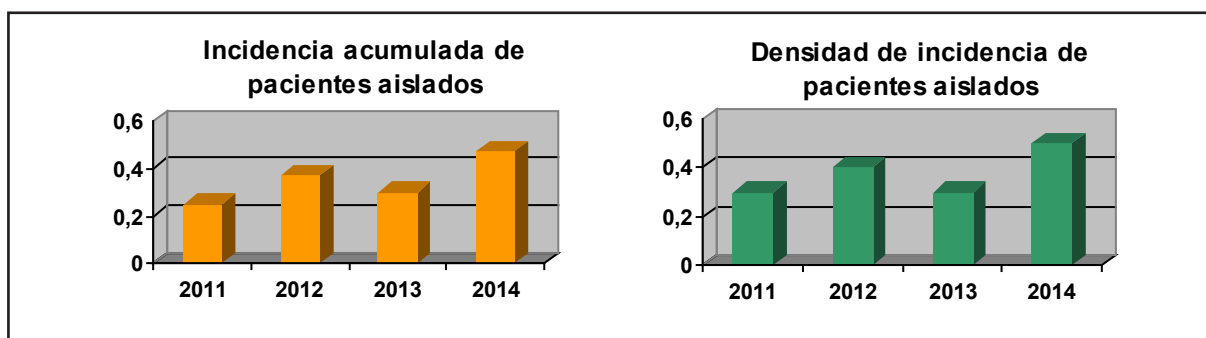
La edad media de los pacientes fue de 76 años (DE 18) con una mediana de 84



Gráfica 15



Gráfica 16



Gráfica 17

años. El 59% fueron mujeres. El 11% estaban diagnosticados de enfermedad renal crónica, el 30% de neoplasia, el 11% de EPOC y el 27% de diabetes.

El 7% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 9% de cirugía previa. En el momento del aislamiento, el 86% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 10% en servicios quirúrgicos y el 4% en UCI/ REA.

La duración media del aislamiento fue de 7 días (DE 5) con una mediana de 6 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales ha sido la negativización de los cultivos en el 42% de los casos, el alta hospitalaria en el 52% de los casos y por exitus en el 6%.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de aislamientos hospitalarios está aumentando de forma

significativa en los últimos años. Como consecuencia de las mejoras implementadas en el Sistema de Vigilancia y Control, existe una mayor detección de los pacientes susceptibles a precauciones adicionales.

2. Desde la puesta en marcha de los sistema de alertas microbiológicas, la incidencia de aislamientos por infecciones y/o colonizaciones de origen nosocomial se ha mantenido constante, mientras que se observa un incremento en la detección de pacientes que ingresan con patógenos que precisan precauciones adicionales.

3. La mayoría de los aislamientos hospitalarios corresponden a microorganismos multirresistentes siendo lo más frecuentes: las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, seguidas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos que han expe-

rimentado un aumento en los últimos años, desplazando a *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina al tercer lugar en frecuencia.

4. Durante el año 2014 no se ha detectado ningún brote epidémico en el hospital, por lo que el sistema de vigilancia de los aislamientos hospitalarios ha mostrado ser una herramienta efectiva en el control de la transmisión de las infecciones y de la aparición de brotes nosocomiales.

5. Podemos concluir que los sistemas de aislamientos hospitalarios, establecidos de forma coordinada entre los Servicios de Microbiología y Medicina Preventiva, cuando cuentan con el apoyo e implicación de la Dirección, obtienen mayores éxitos y repercuten en mejores resultados en la seguridad del paciente.

ENSAYOS CLÍNICOS

Tratamiento intraarterial para el accidente cerebrovascular isquémico agudo

Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al; MR CLEAN Investigators.

A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke.

N Engl J Med. 2015; 372: 11-20.

Introducción y justificación

La única terapia probada en pacientes con ictus isquémico agudo es la administración de alteplasa (activador tisular del plasminógeno recombinante) en las 4,5 horas posteriores al inicio de los síntomas. Sin embargo, este tratamiento presenta numerosas limitaciones como son la estrechez del tiempo de ventana terapéutica y las numerosas contraindicaciones (cirugía reciente, historia de hemorragia intracraneal, anormalidades de coagulación...). Además esta técnica parece ser menos eficaz en el tratamiento de oclusiones proximales de las principales arterias intracraneales y estas últimas representan un tercio de los ictus.

Por estas razones el tratamiento intraarterial es considerado como un arsenal potencialmente importante de la terapéutica para esta patología. La terapia intraarterial se puede dividir en términos generales en disolución química de coágulos con agentes trombolíticos locales y recuperación de coágulos o trombectomía con los dispositivos mecánicos.

Hay numerosos ensayos aleatorios y posteriores metaanálisis que muestran el beneficio de la uroquinasa, sin embargo estos no son aplicables a la clínica actualmente puesto que han aparecido numerosos nuevos tratamientos no comparados. Además hay dudas respecto al diseño y desarrollo de los estudios previos (intervalo relativamente largo antes del tratamiento intraarterial, la ausencia de imagen vascular pretratamiento para confirmar una oclusión proximal intracraneal y el uso limitado de la tercera generación de la trombectomía mecánica con dispositivos tales como stents recuperables).

Materiales y métodos

Diseño del estudio

MR CLEAN es un ensayo clínico pragmático, fase 3, multicéntrico con asignaciones de tratamiento aleatorio, tratamiento abierto, y evaluación ciega. Se comparó el tratamiento intraarterial (trombolisis intraarterial, tratamiento me-

cánico, o ambos) añadido a la atención habitual (que podría incluir administración intravenosa de alteplasa) con la atención habitual solo (grupo control) en pacientes con ictus isquémico agudo y una oclusión arterial proximal intracraneal de la circulación anterior que se confirmó en la imagen del vaso.

Pacientes y centros participantes

El estudio se realizó en 16 centros de los Países Bajos. Los pacientes eran mayores de 18 años (sin límite de edad) con accidente cerebrovascular isquémico agudo causado por una oclusión intracraneal en la circulación arteria anterior. El inicio del tratamiento intraarterial debía ocurrir dentro de 6 horas después del inicio del accidente cerebrovascular.

Los pacientes elegibles tenían una oclusión en la arteria carótida intracraneal distal, arteria cerebral media (M1 o M2), o arteria cerebral anterior (A1 o A2), establecida con tomografía computarizada (TC), angiografía por tomografía computarizada (CTA), angiogra-

fía por resonancia magnética (MRA), o angiografía de sustracción digital (DSA), y una puntuación de 2 o superior en National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

Aleatorización

El procedimiento de asignación al azar fue basada en la web, con el uso de bloques permutados. Se estratificó la aleatorización según el centro médico, el uso de alteplasa intravenosa (sí o no), el método tratamiento previsto (mecánico o de otro tipo), y gravedad del accidente cerebrovascular (NIHSS de ≤ 14 o > 14).

Intervención

El tratamiento consistía en el cateterismo arterial con un microcatéter a nivel de la oclusión y la liberación de un agente trombolítico, trombectomía mecánica, o ambos (a elección del responsable del paciente).

Variables y medidas de seguridad

El resultado primario se midió con la puntuación en la escala de Rankin modificada a los 90 días. Esta escala puntúa sobre 7 siendo 0 la ausencia de síntomas y el 6 la muerte. Una puntuación de 2 o menos indica independencia funcional.

Los resultados secundarios se midieron con la NIHSS a las 24 horas y a los 5 y 7 días, las actividades de la vida diaria medidas con el índice de Barthel y la calidad de vida medida con el cuestionario EuroQol Group 5-Dimension Self-Report.

Las variables de seguridad incluyeron complicaciones hemorrágicas, progresión de un accidente cerebrovascular isquémico, nuevo accidente cerebrovascular isquémico en un territorio vascular diferente, y la muerte. Si hubiera deterioro neurológico desarrollado, se requiere un estudio de neuroimagen adicional.

Los neurólogos locales conocían las asignaciones de grupo de tratamiento e informaron de eventos adversos graves a través de la base de datos basada en la Web o por fax o e-mail.

Evaluación clínica y radiológica

Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica (incluyendo determinación de la puntuación NIHSS) al inicio, después de 24 horas, y de 5 a 7 días.

Un único investigador del ensayo con experiencia, que no estaba al tanto de las asignaciones en grupos de tratamiento, llevó a cabo las entrevistas de seguimiento a los 90 días por teléfono con el paciente, representante o proveedor de salud.

Esta entrevista proporcionó informes para la evaluación de la modificación de la puntuación Rankin por los colaboradores (conocedores de la asignación al grupo de tratamiento).

El comité de imágenes evaluó los resultados en la TC, y el seguimiento de CTA o MRA a las 24 horas para la recanalización del vaso. Todos los estudios de neuroimagen fueron evaluados por dos neurorradiólogos que no tenían conocimiento de las asignaciones de tratamientos por grupos.

Análisis estadístico

Todos los análisis se basaron en la intención de tratar. La variable principal fue el odds ratio ajustado para el cambio de resultado en la escala Rankin modificada; esta proporción se estimó con regresión multivariable logística ordinal.

Las variables fueron ajustadas por los posibles desequilibrios en las siguientes variables pronósticas principales entre el grupo intervención y el grupo de control: edad; severidad (NIHSS) al inicio del estudio; tiempo desde inicio del accidente cerebrovascular a aleatorización; situación con respecto a ictus anterior, fibrilación auricular, diabetes mellitus; y oclusión de la carótida intracraneal terminal (sí vs no).

Ningun resultado fue imputado, a excepción de los valores individuales que tenían faltan de elementos de la NIHSS a las 24 horas y en 5 a 7 días o secreción.

Los pacientes que murieron no eran asignados NIHSS y no se incluyeron en los análisis de dichas puntuaciones. Los odds ratios ajustados y no ajustados comunes se reportan con un 95% intervalos de confianza. Todos los análisis se realizaron con el uso del paquete estadístico Stata / SE, versión 13.1 (StataCorp).

Suponiendo una tasa de cruce 10%, se calculó que una muestra de 500 pacientes (250 pacientes en cada grupo) produciría una potencia de 82%, con un nivel de significación de 0,05, para detectar el efecto que resultó de un tratamiento en un aumento absoluto del 10 puntos porcentuales en la proporción de

pacientes con una puntuación de Rankin modificada de 0 a 3 en el grupo de intervención en comparación con la proporción en el grupo de control.

Resultados

Aleatorización y características basales

Entre diciembre de 2010 y marzo de 2014, un total de 502 pacientes fueron aleatorizados en 16 centros holandeses. Dos pacientes, cuyos representantes retiraron su consentimiento inmediatamente después de la aleatorización y la asignación al grupo de control, no podían ser incluidos en el análisis por intención de tratar. La edad media de los 500 participantes en el estudio era 65 años (rango 23 a 96); 292 participantes (58,4%) eran hombres. En total, 233 pacientes (46,6%) fueron asignados al grupo de intervención y 267 pacientes (53,4%) fueron asignados al grupo control.

Los factores de riesgo para un mal resultado, factores clínicos de riesgo de accidente cerebrovascular, y los aspectos del tratamiento pre-aleatorización se distribuyeron uniformemente entre los dos grupos de tratamiento

Variable principal

Hubo un cambio en la distribución de las puntuaciones en la escala de Rankin modificada a los 90 días en favor del grupo de intervención. El odds ratio común ajustado fue de 1,67 (intervalo de confianza del 95% [IC]: 1.21 a 2.30). El cambio hacia los mejores resultados a favor de la intervención fue consistente para todas las categorías de la escala de Rankin modificada, a excepción de la muerte.

Esto supone una diferencia absoluta de 13,5 puntos porcentuales en la tasa de independencia funcional (escala de Rankin modificada de 0 a 2): 32.6% en el grupo de intervención vs. 19.1% en el grupo control.

Variables secundarias

Todos los resultados secundarios clínicos y de imagen favorecían los casos. La puntuación NIHSS después de 5 a 7 días fue, en promedio, 2,9 puntos (95% CI, 1.5 a 4.3) inferior en el grupo de casos que en el grupo control. La ausencia de oclusión residual fue más común en el grupo de casos (141 de 187 pacientes [75,4%]) que en el grupo de control (68 de 207 pacientes [32,9%]).

Se disponía de datos sobre el volumen de infarto para 298 de 500 pacientes; la diferencia entre los grupos en volumen (19 ml; IC del 95%, 3-34) a favor de la intervención grupo. Una buena reperusión (puntuación TICI modificado, 2b o 3) se logró en 115 de 196 pacientes (58,7%) en el grupo de intervención.

No hubo interacciones significativas entre subgrupos y el efecto del tratamiento, que se mantuvo constante en todos los subgrupos predefinidos.

Seguridad

No hubo diferencias significativas entre los grupos en la ocurrencia de eventos adversos graves durante el período de seguimiento de 90 días ($p = 0,31$). Sin embargo, 13 de los 233 pacientes (5,6%) en el grupo de intervención tenían signos clínicos de un nuevo ictus isquémico en un territorio vascular diferente dentro de los 90 días, mientras que sólo 1 de los 267 pacientes (0,4%) en el grupo de control lo hicieron. Tampoco hubo diferencias significativas en la mortalidad a los 7, 30 o 90 días de seguimiento.

Las complicaciones relacionadas con el procedimiento de la intervención incluía la embolización en nuevos vasos en 20 de los 233 pacientes (8,6%), disecciones de los vasos relacionadas con el procedimiento en 4 pacientes (1,7%), y las perforaciones de los vasos en 2 pacientes (0,9%).

Discusión

Los resultados muestran que los pacientes con ictus causado por una oclusión de la circulación arterial intracraneal proximal anterior tienen un beneficio con respecto a la recuperación funcional cuando el tratamiento intraarterial se administra en las 6 horas después del inicio del accidente cerebrovascular.

Este tratamiento conduce a un aumento clínicamente significativo de la independencia funcional en la vida cotidiana a los 3 meses, sin un aumento en la mortalidad.

Aproximadamente el 90% de los pacientes en cada grupo de tratamiento del estudio de MR CLEAN recibió alteplase intravenosa, haciendo la cohorte similar a la de la Interventional Management of Stroke (IMS) III, en la cual la alteplase intravenosa sola se comparaba con la alteplase intravenoso más tratamiento intraarterial. Sin embargo, en el ensayo IMS III, los pacientes tuvieron que ser reclutados y someterse a aleatorización dentro de los 40 minutos después del inicio de alteplase intravenosa. Este requisito podría haber dado lugar a la inclusión de más pacientes que tuvieron una respuesta favorable a la alteplase intravenosa que en MR CLEAN, en el que el tiempo medio desde el inicio de alteplase intravenosa a la aleatorización era considerablemente más largo.

El ensayo MR CLEAN requiere una oclusión intracraneal radiológicamente probada para la elegibilidad del estudio. Cuando el estudio IMS III fue diseñado, la disponibilidad de CTA era todavía limitada, y la presencia de una oclusión arterial proximal era por lo tanto, incierto en un subgrupo de pacientes (el 47% de la población de estudio).

Este estudio se benefició de la disponibilidad generalizada de stents recuperables, que fueron utilizados en el 82% de los pacientes del grupo de intervención. Los ensayos anteriores han sido criticados porque los investigadores podrían haber tratado a muchos pacientes fuera de los ensayos. Esto se reflejó en la baja tasa de reclutamiento en el ensayo IMS III y en el ensayo MR RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy), que contaba con una inclusión promedio de 1 a 2 pacientes por centro al año.

En contraste, todos centros de accidente cerebrovascular en los Países Bajos que proporcionaron tratamiento intraarterial durante la ejecución de MR CLEAN participaron en el estudio.

Limitaciones

En primer lugar, la aleatorización fue ligeramente desequilibrada, lo que resulta en más pacientes en el grupo con-

rol que en el grupo de intervención. Este desequilibrio es el resultado del tamaño del bloque y múltiples estratificaciones.

En segundo lugar, la tasa de reperusión en MR CLEAN (puntuación TICI modificada de 2b o 3, 58,7%) fue relativamente baja en comparación con las tasas en los últimos estudios de casos, que eran 80% o superiores. Esto puede haber llevado a una subestimación de la tasa de reperusión real entre pacientes con una puntuación TICI modificada de 2b o 3.

En tercer lugar, a pesar del resultado positivo de este ensayo, casi el 9% de los pacientes en el grupo de intervención tenía embolización en nuevos territorios vasculares en DSA. Un total de 30 pacientes (13%) asignados al tratamiento intraarterial también se sometieron a una segunda revascularización simultánea y esta complejidad se debe considerar al interpretar los resultados de los ensayos.

En cuarto lugar, una proporción relativamente baja de los pacientes en el grupo control tenían una puntuación de Rankin modificada de 0 a 2 en la evaluación de seguimiento de 90 días. Tomados en conjunto, esto resultó en una población con un relativamente pobre pronóstico al inicio del estudio.

La ventaja es una amplia generalización de nuestros resultados.

Conclusión

El tratamiento intraarterial en pacientes con ictus isquémico agudo causado por una oclusión proximal de la circulación intracraneal anterior fue eficaz y seguro cuando se administra en las 6 horas después inicio del accidente cerebrovascular.

María SORIA RUIZ-OGARRIO
Estudiante de Farmacología Clínica
Universidad Autónoma de Madrid



“En Europa se espera que los biosimilares aporten una reducción de un 20-30% en el precio respecto al biológico de referencia”.

FARMACOVIGILANCIA

Codeína: nuevas restricciones de uso como antitusígeno en pediatría

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 13 de marzo de 2015

Ref: MUH (FV), 3/2015

La codeína es un opioide que se encuentra autorizado para el tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve o moderada y de la tos improductiva. La codeína se metaboliza a morfina a través de la enzima CYP2D6 del citocromo P450. Algunas personas son genéticamente metabolizadores ultrarrápidos, lo que implica que transforman la codeína en morfina más rápidamente y que, por tanto, tienen más posibilidades de presentar intoxicación por morfina. El porcentaje de metabolizadores ultrarrápidos es variable y depende del origen étnico.

Tras la notificación de varios casos graves, algunos de ellos mortales, de niños que habían sufrido intoxicación por morfina tras haber recibido codeína como analgésico, en el año 2013 se realizó una revisión de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contenían codeína indicados para el tratamiento del dolor en la población pediátrica (puede consultarse esta información al completo en la NI MUH (FV), 17/2013).

Una vez finalizada dicha revisión, se inició una nueva evaluación consideran-

do que los riesgos detectados podrían ser extrapolables a la utilización de codeína para el tratamiento de la tos asociada a procesos catarrales en población pediátrica. Las principales conclusiones han sido las siguientes:

- Existe escasa evidencia científica que avale el uso de codeína para el tratamiento de la tos asociada a procesos catarrales en niños, siendo estos procesos en la mayoría de los casos de carácter autolimitado.
- Aunque la intoxicación por morfina puede producirse a cualquier edad, los niños menores de 12 años presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína, pudiendo resultar tales reacciones especialmente graves en aquellos que son metabolizadores ultrarrápidos. Este riesgo también es aplicable a aquellos pacientes que independientemente de la edad presenten compromiso de la función respiratoria por patologías subyacentes.
- El abordaje terapéutico de la tos crónica en niños deberá ser preferentemente etiológico.

- Son de aplicación las recomendaciones anteriores de la evaluación de codeína como analgésico, tanto para los pacientes metabolizadores ultrarrápidos como para las mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

La AEMPS, en base a esta revisión beneficio-riesgo llevada a cabo, ha realizado las siguientes recomendaciones:

- ▶ **No utilizar codeína en menores de 12 años de edad, en pacientes metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6 ni en mujeres durante la lactancia.**
- ▶ **No se recomienda el uso de codeína en pacientes de 12 a 18 años de edad que presenten compromiso de la función respiratoria.**

En cuanto al uso de codeína en población pediátrica en España, la información procedente de la Base de datos de Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) de la AEMPS indica que el uso de codeína en niños de entre 2 y 11 años es mayoritariamente como antitusígeno siendo prácticamente inexistente en menores de 2 años.

Gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida: fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con lesión renal aguda

Gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida son agentes de contraste que se emplean tanto en adultos como niños durante la realización de resonancias magnéticas (RM) de cabeza y cuello, aparato locomotor, tórax, abdomen, pelvis y espacio retroperitoneal, así como de mamografía-RM y angiografía-RM.

La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) es un riesgo conocido asociado al

uso de estos agentes de diagnóstico. En 2010 se llevó a cabo un arbitraje, que concluyó con la inclusión del riesgo de FSN en pacientes con insuficiencia renal, con trasplante hepático, en neonatos y en lactantes.

Adicionalmente comenzaron a realizarse revisiones acumuladas anuales de los casos de FSN y en la tercera revisión acumulada de Omniscan (gadodiamida) se decidió incluir como una contraindica-

ción separada el uso en pacientes con fallo renal agudo con el objetivo de clarificar la ficha técnica.

Tras tener en cuenta las pruebas disponibles, el PRAC ha concluido que debe **contraindicarse el uso de gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida en pacientes con insuficiencia renal severa (FRG<30 ml /min /1,73 m²) o lesión renal aguda.**

ERRORES DE MEDICACIÓN

Interacción de levofloxacin con acenocumarol

Caso clínico

En la Unidad Funcional de Gestión de Riegos Sanitarios del Hospital Universitario de la Princesa hemos recibido la notificación de un caso de interacción de acenocumarol con levofloxacin que se podría haber evitado.

Se trata de un hombre de 72 años de edad, diagnosticado de EPOC y en tratamiento con anticoagulantes orales por fibrilación auricular no valvular desde hace 7 años para mantener el INR entre 2 y 3. Además toma bromuro de tiotropio (Spiriva®) 18 mcg/24 h inh.

Acude a Urgencias por un cuadro de infección respiratoria y se le prescribe tratamiento con levofloxacin 500 mg/12 h vo durante 10 días.

A los 7 días de iniciar el levofloxacin va a su médico de familia y se detecta un INR de 9.8, aunque no presenta signos de sangrado.

Comentario:

Hay muchos estudios que han analizado la interacción de las quinolonas con los anticoagulantes cumarínicos. La mayoría de ellos encuentran un ligero aumento del efecto anticoagulante que parece tener poca relevancia clínica.

En un estudio aleatorizado y controlado con placebo realizado en 32 pacientes en tratamiento con warfarina y sin presentar ningún tipo de infección, se administró ciprofloxacino (750 mg/12 h) durante 12 días. Se midió el efecto anticoagulante, sin que se apreciara ninguna modificación clínicamente significativa. Se registró un aumento medio en el ratio del tiempo de protrombina de un 3%, con un descenso del 10-13% en los niveles de los factores de coagulación II y VII. La quinolona no tuvo ningún efecto sobre los niveles de S-warfarina, pero incrementó ligeramente (un 14,7%) los de R-warfarina (1).

En otros dos estudios similares al anterior, realizados en un total de 16 pacientes sin infección que recibieron ciprofloxacino 500 mg/12 h durante 7-10 días, tampoco se vieron efectos clínicamente significativos sobre la anticoagulación de la warfarina (2-3).

En 15 sujetos sanos a los que se administró una dosis única de warfarina en el cuarto día de un tratamiento de 9 días con levofloxacin (500 mg/12 h), no se observó ningún efecto sobre la farmacocinética ni farmacodinamia de los enantiómeros R y S del anticoagulante (4).

En un estudio prospectivo con 18 pacientes en tratamiento estable con warfarina, se administró levofloxacin. No se observó diferencia entre la media del INR obtenido antes del tratamiento antibiótico y el INR medido 5 días después del inicio del tratamiento. Sin embargo, 4 pacientes sufrieron un incremento en el INR por encima del rango terapéutico, 3 un descenso y 11 pacientes necesitaron de un ajuste de dosis del anticoagulante (5).

En otro estudio, la farmacocinética de los enantiómeros R y S de warfarina no se vio alterada cuando se administró una dosis única de 25 mg de warfarina en el quinto día de un tratamiento con moxifloxacino 400 mg/día durante 8 días. El tiempo de protrombina se incrementó en un 3%, lo cual no se considera de relevancia clínica (6).

En un estudio de cohortes, se registraron casos de aumento en el efecto anticoagulante (INR >6) en pacientes que tomaban acenocumarol o fenprocumona junto a norfloxacino (7). El riesgo (riesgo relativo: 9,8) fue mayor durante los 3 primeros días de coadministración. Sin embargo, en el caso de ciprofloxacino u ofloxacino, no se registraron tales aumentos en el efecto anticoagulante.

Aunque el mecanismo exacto por el que se produce esta interacción no ha sido establecido, se postulan varias hipótesis como:

- Factores relacionados con la propia infección podrían explicar las interacciones de los anticoagulantes cumarínicos y diversos antibióticos: cambios en la dieta originados por la falta de apetito durante las infecciones agudas; la fiebre también podría aumentar el catabolismo de factores de la coagulación dependientes de vitamina K.
- Efecto antibacteriano de las quinolonas sobre la flora intestinal, la cual es la principal fuente de vitamina K

para el organismo. De esta manera, se aumentaría el efecto anti-vitamina K de los anticoagulantes orales.

- Las quinolonas podrían ejercer un efecto inhibitorio sobre el metabolismo de los anticoagulantes y para algunas, como el ácido nalidixico, se ha visto que puede desplazar a los anticoagulantes cumarínicos de sus puntos de fijación a las proteínas plasmáticas, provocando un aumento de un 60-160% de la fracción libre del anticoagulante (8-9).

A pesar de que esta interacción parece poco relevante, se han publicado varios casos de aumento importante del INR que, en alguno de ellos, se ha asociado a hemorragias. Por ejemplo, dos pacientes ancianos que tomaban warfarina presentaron aumento de INR a 5,7 y 7,9 poco tiempo después de terminar un tratamiento con levofloxacin 500 mg/día (10). Existen otros 6 casos de aumento moderado a acusado cuando se administraron tratamientos de 5 a 10 días de levofloxacin 500 mg/día (11-12). Otro estudio describe 5 casos de posible interacción entre moxifloxacino y warfarina que dieron lugar a un incremento del INR con hemorragia clínicamente significativa en uno de ellos (13). Un paciente en tratamiento con warfarina desarrolló una hematuria grave y presentó un tiempo de protrombina de 78 s 5 días después de empezar a tomar ofloxacino 400 mg/12 h (14).

Las autoridades sanitarias en Australia indicaron en 2006 que habían recibido 9 informes de sospecha de interacción entre warfarina y ciprofloxacino, y 11 entre warfarina y norfloxacino (15). En 1 caso de sospecha de interacción entre warfarina y moxifloxacino, el INR del paciente aumentó desde un valor de alrededor de 2 hasta más de 10, 4 días después de empezar la quinolona.

Las autoridades canadienses recibieron en un intervalo de 15 años, 10 casos de sospechas de alteraciones en la coagulación debidas al ciprofloxacino en pacientes que tomaban warfarina, 7 de los cuales se consideraron graves, y 1 caso fue fatal (16). En un periodo de 7 años se registraron 16 casos similares por asociación de levofloxacin y warfarina, 14 de los cuales fueron considerados graves y 1 fatal. En el periodo de octubre de 2000 a enero de 2004, recibieron

12 notificaciones de sospecha de alteraciones en la coagulación asociadas al uso de moxifloxacino y warfarina, 11 de las cuales fueron consideradas graves. En el intervalo entre diciembre de 1990 y enero de 2004 no se registraron casos de sospecha de interacción entre ofloxacino y warfarina.

La FDA ha registrado, a lo largo de 10 años (1987-1997) 64 casos de aumento moderado o acusado en el tiempo de protrombina y/o hemorragia en pacientes que recibían warfarina, aparentemente causados por ciprofloxacino (17). La media del tiempo de protrombina fue de 38 s, del INR fue 10 y del tiempo de detección después del inicio del ciprofloxacino de 5,5 días. Se necesitó hospitalización en 15 casos y se registraron 25 casos de hemorragia y 1 muerte.

Conclusión y recomendación

La interacción de las quinolonas con los anticoagulantes cumarínicos ha sido constatada tanto a nivel farmacocinético como clínico. Sin embargo, parece que no tiene mucha relevancia en la práctica clínica porque los casos notificados de hemorragias son aislados y bastante impredecibles; dado el uso extendido de los anticoagulantes cumarínicos y las quinolonas, podrían ser considerados como raros.

Por consiguiente, se considera que no es necesario evitar la asociación de estos fármacos, aunque sí sería muy recomendable monitorizar el efecto anticoagulante más frecuentemente a lo habitual, sobre todo cuando se inicie el tratamiento con la quinolona. Asimismo, al finalizar dicho

tratamiento podría aparecer el efecto contrario (disminución de la acción anticoagulante), por lo que también entonces sería necesario realizar una monitorización estrecha, por si fuera necesario reajustar la dosis del anticoagulante.

Otra solución podría ser la utilización de un antibiótico diferente, pero debemos tener en cuenta que ninguno está libre de riesgo. Por lo tanto, se debe elegir el antibiótico más adecuado para la infección que presente el paciente y monitorizar el INR estrechamente (a los 2-3 días) para ajustar la dosis de acenocumarol y evitar que sobrepase el rango establecido (habitualmente 2-3).

Francisco ABAD SANTOS

Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario de La Princesa

REFERENCIAS

1. Israel DS. Clin Infect Dis 1996;22:251-6.
2. Rindone JP. Clin Pharm 1991;10:136-8.
3. Bianco TM. Pharmacotherapy 1992;12:435-9.
4. Liao S. J Clin Pharmacol 1996;36:1072-7.
5. Yamreudeewong W. Pharmacotherapy 2003;23:333-8.
6. Müller FO. Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother 1998;18:A-13.
7. Visser LE. Thromb Haemost 2002;88:705-10.
8. Sellers EM. Ann N Y Acad Sci 1971;179:213.
9. Sellers EM. Clin Pharmacol Ther 1970;11:524.
10. Ravnan SL. Pharmacotherapy 2001;21:884-5.
11. Gheno G. Eur J Clin Pharmacol 2001;57:427.
12. Jones CB. Ann Pharmacother 2002;36:1554-7.
13. Dean HT. Ann Pharmacother 2005;39:361-4.
14. Baciewicz AM. Ann Intern Med 1993;119:1223.
15. ADRAC. Aust Adverse Drug React Bull 2006;25:2.
16. Health Canada. Can Adverse React News 2004;14:1-2.
17. Ellis RJ. Am J Hematol 2000;63:28-31.

CASOS FARMACOTERÁPICOS del Servicio de Farmacología Clínica

¿Podría haber una asociación entre la talasemia y el desarrollo de tumores óseos malignos?

El siguiente caso clínico me lo plantearon hace unas semanas y no pude girar la cabeza ante él.

El caso me lo planteó la hija de una mujer a la que le diagnosticaron un condrosarcoma que evolucionó en las fases finales de la enfermedad como un osteosarcoma. Ambos son tumores óseos malignos primarios.

Como cualquier hija preocupada por la salud de su madre, ella empezó a indagar sobre la enfermedad y sus causas (aún no conocidas aunque se han descrito agentes víricos, químicos y físicos como las radiaciones). Así llegó a la conclusión de que se trata de enfermedades complejas donde la genética juega un papel importante.

Aberraciones cromosómicas entre las cuales está involucrado el cromosoma 16 se han descrito tanto en el osteosar-

coma como en el condrosarcoma (Regueiro et al. 2014, Day et al. 1997). Además, los genes supresores de tumores como el gen del retinoblastoma y p53 han sido asociados con el desarrollo de estos tumores. De hecho en la mayoría de los osteosarcomas se encuentra algún tipo de inactivación combinada de ambos genes. p16 es otro regulador del ciclo celular asociado con el condrosarcoma (Samamoto et al. 2014). Además, se han asociado con el osteosarcoma los genes que codifican TGF- β (inhibe al producto del gen del retinoblastoma), HER-2 (se encuentra sobreexpresado en tumores de curso clínico más agresivo), VEGF (involucrado en la angiogénesis tumoral) y la glucoproteína P (implicado en la detoxificación de fármacos).

Teniendo en cuenta que la genética parece tener un papel relevante no es de extrañar que la protagonista de nues-

tra historia se preguntase: "¿Tengo más papeletas que el resto de la población?" Además, tanto ella como su madre tienen alfa-talasemia y ante ello también se preguntó: ¿Hay una relación entre padecer alfa-talasemia y la probabilidad de desarrollar tumores óseos malignos?

En este punto empieza de nuevo su investigación preguntando a personas con este tipo de tumores si tienen también talasemia. Basada en estos testimonios nuestra protagonista me comenta que encontrar esta relación no es raro, pero que hasta la fecha no hay estudios científicos que la demuestren.

Y yo me pregunto: si la relación parece ser tan aparente ¿cómo es posible que no esté publicado? ¿realmente podría haber una asociación no estudiada? ¿o simplemente se trata del afán de una hija de descubrir si ella va a correr la misma suerte de su madre teniendo

en cuenta el difícil diagnóstico de estas enfermedades?

Y aquí empieza mi búsqueda. No podemos cerrar los ojos a las evidencias y más teniendo en cuenta que podemos ayudar a otras personas.

Si buscamos en PubMed (NCBI) "thalassemia" y "osteosarcoma or chondrosarcoma" sólo obtenemos seis resultados que poco tienen que ver con el tema que acontece. Sin embargo, si vemos más allá del título de los artículos e indagamos en su contenido, hay uno que quizás nos pueda aportar algo de información.

Regueiro y colaboradores (2014) muestran un caso clínico de un paciente diagnosticado del síndrome ATR-16. Este síndrome se debe a alteraciones en el cromosoma 16 y suele estar acompañado de alfa-talasemia. Los autores plantean que podría haber una asociación entre el síndrome ATR-16 y el osteosarcoma, pero que no hay nada publicado en la literatura hasta el momento. Y yo me planteo, en caso de existir esta relación, ¿no tendrán nada que ver que el paciente también tenga alfa-talasemia?

La alfa-talasemia es una enfermedad genética ocasionada por falta o mutación de los genes de la alfa-globina, que se encuentran en el cromosoma 16 (recordemos que aberraciones en este cromosoma se han asociado con el desarrollo de tumores óseos malignos). Esto ocasiona una menor producción de alfa-globina, que afecta en la forma en la que el cuerpo produce hemoglobina y disminuye la capacidad de los glóbulos rojos de transportar oxígeno por el cuerpo ocasionando cansancio y otras complicaciones.

La hipoxia induce a los factores de transcripción HIF-1 y HIF-2. Estudios recientes han asociado la sobreexpresión de estos factores con el desarrollo de osteosarcoma y osteoartritis. Parece ser que la activación de las rutas de señalización HIF desempeñan un papel relevante en la progresión de un tumor óseo. Además, Rankin y colaboradores (2011) sugieren que la hipoxia es un regulador central de la biología ósea. Entonces ¿podría ser que la hipoxia ocasionada por una alfa-talasemia provoque una desregulación de la formación ósea y esto pueda dar lugar a la formación de tumores óseos? Aunque no haya nada publicado hasta el momento, a mí desde

luego me da que pensar.

Además, el sarcoma de Ewing es otro tipo de cáncer de hueso cuyo desarrollo ha sido asociado con el trasplante de médula ósea para tratar a pacientes con talasemia (Mutafoğlu et al. 2000).

En conclusión, probablemente esté arrojando más sombras que luces a la protagonista de esta historia. Porque hay argumentos científicos para pensar que puede estar en lo cierto y que nadie hasta el momento ni siquiera se lo ha planteado. Quizás me equivoque, el tiempo lo dirá.

En la actualidad somos los reyes de la información, tenemos millones de bases de datos en el sistema de salud, un simple estudio prospectivo quizás sería suficiente para afirmar esta relación o no y quien sabe a lo mejor ayuda al diagnóstico precoz si te llega una paciente con dolores persistentes, con talasemia y con antecedentes de tumores óseos ¿No merecería esta persona una especial atención?

Rocío PRIETO PÉREZ

Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario de La Princesa

REFERENCIAS

1. Regueiro García A, Saborido Fiaño R, González Calvete L, et al. Osteosarcoma and ATR-16 syndrome: Association or coincidence? *An Pediatr (Barc)*; 2014 [Epub ahead of print].
2. Day SJ, Nelson M, Rosenthal H, Vergara GG, Bridge JA. Der(16)t(1;16)(q21;q13) as a secondary structural aberration in yet a third sarcoma, extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*; 1997; 20 (4): 425-7.
3. Sakamoto A. The molecular pathogenesis of dedifferentiated chondrosarcoma. *Indian J Orthop*; 2014; 48 (3): 262-5.
4. Rankin EB, Giaccia AJ, Schipani E. A central role for hypoxic signaling in cartilage, bone, and hematopoiesis. *Curr Osteoporos Rep*; 2011; 9 (2): 46-52.
5. Mutafoğlu Uysal K, Olgun N, Sarıoğlu F, Kargı A, Cevik N. A case with extraosseous Ewing's sarcoma: a late effect related to bone marrow transplantation for thalassemia or a component of a familial cancer syndrome? *Pediatr Hematol Oncol*; 2000; 17 (5): 415-9.



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. Angela Rivas Acosta, Dra. Sarahí E. Valdez Acosta, Dra. Esperanza González Rojano, Dr. Francisco Abad Santos, Dra. Dolores Ochoa Mazarro, Dr. Antonio García García)

- *Vía telefónica: Extensiones: 17599, 17527, 17523*
- *Correo electrónico: angela.rivas@salud.madrid.org; sarahielizabeth.valdez@salud.madrid.org; egonzalezr@salud.madrid.org; francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa.hlpr@salud.madrid.org; antonio.garciaga@salud.madrid.org*