



.: ÍNDICE .:

Uso de acetazolamida en pacientes EPOC

EDITORIAL

- Dos textos Oncohematológicos de La Princesa.

ARTÍCULO

- Uso de acetazolamida en pacientes EPOC.

MEDICINA PREVENTIVA

- Resumen del informe EPINE-2014.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- ¿Puede el ensayo clínico PD MED acabar con la controversia sobre cuando usar levodopa?

ENSAYOS CLÍNICOS

- Estudio WISDOM: retirada de corticosteroides inhalados en EPOC.

FARMACOVIGILANCIA

- Micofenolato: riesgo de bronquiectasias e hipogammaglobulinemia.
- Soluciones cutáneas de clorhexidina: quemaduras en bebés prematuros.
- Riesgo de dermatitis exfoliativa por ustekinumab (Stelara®).
- Riesgo arritmogénico de hidroxizina (Atarax®).
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva por dimetilfumrato (Tecfidera®).
- Miopatía necrotizante inmunomediada por estatinas.
- Hexafluoruro de azufre (SonoVue®): contraindicaciones y precauciones de uso.

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Eligard® (leuprorelina): errores de reconstitución y administración.
- Reenvasado de medicamentos

CASOS FARMACOTERÁPICOS DEL SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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



Dos textos Oncohematológicos de La Princesa

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 Ruiz 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:

Ana José Moreno Ortega

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

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Románo 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.iftth.es/revistas>

Debo once años de vida a los doctores José María Fernández-Rañada de la Gándara y Ángela Figuera Álvarez que diagnosticaron en su día mi leucemia linfoblástica aguda y a los doctores Adrián Alegre Amor y Juan Luís Steegmann Olmedillas que contribuyeron, junto con la doctora Figuera, a su curación. Confieso esta deuda en el contexto oncohematológico de dos textos de reciente aparición, escritos por hematólogos de esta casa, con la colaboración de otros escritores foráneos.

El doctor Alegre me dedicó un ejemplar del texto *Terapia en Oncohematología* cuya cuarta edición ha coordinado con el doctor Fernández-Rañada (Editorial Aymon, España). Por su parte, el doctor Steegmann me dedicó un ejemplar del *Manual para el Control del Tratamiento de los Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC)*, cuya edición de 2014 (Grupo Español de LMC) coordinó junto con los doctores María Teresa Gómez Casares y Manuel Pérez Encinas.

En el acto de presentación del texto “*Terapia en Oncohematología*”, celebrado el pasado 10 de febrero en el salón de actos, los doctores Fernández-Rañada y Alegre se refirieron a las primeras ediciones de 1992, 1997 y 2004 de este texto. Las 600 páginas de la cuarta edición de 2014 era necesario escribirlas, dados los importantes avances logrados en el tratamiento y soporte de las enfermedades oncohematológicas durante la última década. En sus sucesivas ediciones, este texto ha tenido gran éxito, entre los médicos residentes y especialistas en oncohematología, por su carácter eminentemente clínico y el énfasis que pone en el tratamiento del paciente. También se resaltó la contribución mayoritaria de especialistas hematólogos del Hospital Universitario de La Princesa, con la colaboración de otros hematólogos del Hospital Quirón, el Gregorio Marañón, el Niño Jesús, el 12 de Octubre y la Fundación Jiménez Díaz.

El texto *Terapia en Oncohematología* contiene una breve sección inicial que incluye los fundamentos de la quimioterapia antineoplásica, las nuevas terapias biológicas, los biomarcadores de origen genético y el inmunofenotipaje. La segunda sección incluye 14 capítulos sobre el tratamiento de las distintas enfermedades oncohematológicas. Los 7 últimos capítulos se dedican al tratamiento de soporte. Todos los capítulos están redactados con criterios clínicos y con enfoques terapéuticos claros; además, recogen una bibliografía actual cuya consulta permitirá al estudioso de una determinada enfermedad, ampliar sus conocimientos sobre el tratamiento de la misma, incluyendo los últimos avances. El texto es ameno, fácil de leer, conciso, con numerosas tablas que resumen las detalladas pautas farmacoterápicas, reacciones adversas más frecuentes, ajuste de dosis en función de la edad del paciente o de su situación clínica. En resumen, *Terapia en Oncohematología* es un manual práctico que todo hematólogo y residente de la especialidad debería tener a mano como fuente de consulta rápida y actual.

También en 2014 apareció la cuarta edición del “*Manual para el Control y el Tratamiento de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC)*”. Se trata de una verdadera guía de práctica clínica para el control y el tratamiento eficaz de los pacientes con LMC. Desde 2010 en que apareciera la tercera edición, hasta 2014 en que ha visto la luz la cuarta, se han hecho progresos que los editores doctores Steegmann, Gómez Casares y Pérez Encinas destacan en su introducción.

Se refieren, por ejemplo, a la aprobación de los inhibidores de tirosina cinasa (ITC) de segunda generación, nilotinib y dasatinib. Se presentan también los nuevos ITC bosutinib y ponatinib, que han incrementado notablemente la posibilidad de tratar con éxito las resistencias y las intolerancias al tratamiento,

así como avances en la monitorización molecular y los nuevos hallazgos de la genómica.

En su Introducción al Manual, los doctores Steegmann, Gómez Casares y Pérez Encinas comentan el sorprendente hallazgo de que la suspensión de imatinib en pacientes con respuesta molecular completa duradera no conlleva necesariamente la reaparición de la enfermedad; de hecho, cuatro de cada diez pacientes no recaen. Ponen este ejemplo como indicador de los avances producidos en los últimos cuatro años, justificando así la reciente aparición de la cuarta edición del Manual LMC.

El Manual LMC contiene 13 capítulos que ocupan 150 páginas en formato ta-

maño holandesa y una edición impecable, con papel de alta calidad y atractivo colorido. Se hace énfasis en los distintos aspectos de la LMC pero, dado el éxito terapéutico espectacular de los ITC, se les dedica un capítulo a su farmacología, otro al seguimiento y evaluación de la respuesta, un tercero a los efectos adversos de los ITC y aún otro al fracaso del tratamiento con la revolucionaria medicación. También se incluye un análisis coste-efectividad, calidad de vida y, lo que es más sorprendente, un capítulo sobre la discontinuación del tratamiento con ITC y las perspectivas terapéuticas futuras de la LMC.

No me sorprende la aparición de estos dos textos oncohematológicos de la mano de nuestros hematólogos. No en-

vano, con la creación y desarrollo del Servicio de Hematología hace 25 años, cuyo artífice fue el doctor Fernández-Rañada, nuestro Hospital de La Princesa ha sido un referente nacional en oncohematología. Los que trabajamos en esta casa tenemos motivos para estar orgullosos de nuestros hematólogos; en mi caso estoy doblemente orgulloso primero porque trabajo aquí y segundo porque les debo 11 impagables años de vida.

Antonio G. GARCÍA
Co-Director.

ARTÍCULO

Uso de acetazolamida en pacientes EPOC

Elena GARCÍA CASTILLO, Tamara ALONSO PÉREZ, Enrique ZAMORA GARCÍA

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Princesa.

Caso clínico

Paciente de 75 años, hipertenso y dispnéico en seguimiento en consultas de Neumología por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con obstrucción grave del flujo aéreo (FEV1 390 ml: 35%) y en tratamiento con oxigenoterapia crónica domiciliar (OCD), broncodilatadores y diuréticos de asa (furosemida).

El paciente acude a Urgencias por cuadro de tos con expectoración verdosa, fiebre de 38.5°C y aumento de disnea de 5 días de evolución. Asimismo, en las últimas 48 horas asocia disminución de diuresis, aumento de edemas y ortopnea. A la exploración física destaca leve aumento de la presión venosa yugular, taquipnea y a la auscultación pulmonar ruidos de secreciones en vías respiratorias altas y crepitantes bibasales. Se realizó analítica de sangre donde destacaba leucocitosis con desviación izquierda, cifras de creatinina de 1.5 mg/dl, PCR de 180 mg/L y un ProBNP de 850 pg/ml. Se realizó un electrocardiograma donde se objetivó una taquicardia sinusal, sin alteraciones agudas de la repolarización y una radiografía de tórax donde no se evidenciaban infiltrados

parenquimatosos, pero sí signos de insuficiencia cardíaca (hilios prominentes, redistribución vascular y derrame pleural derecho). El paciente ingresó en planta con el diagnóstico de infección respiratoria y cuadro de insuficiencia cardíaca secundaria recibiendo tratamiento con oxigenoterapia a alto flujo, broncodilatadores, corticoides, antibioterapia intravenosa (levofloxacino) y diuréticos de asa intravenosos (furosemida).

Evolución

El paciente a su llegada a Urgencias presentaba la siguiente gasometría: pH 7.36, PCO₂ 56 mmHg, PO₂ 60 mmHg, bicarbonato 38.5 mmol/L, saturación de oxígeno 90%. Dos días después de su ingreso, estando en planta presentó empeoramiento respiratorio con la siguiente gasometría: pH 7.33, PCO₂ 60 mmHg, PO₂ 65 mmHg, bicarbonato 45 mmol/L, saturación de oxígeno de 91%. ¿Qué es lo que ha sucedido?

Discusión

Las alteraciones mixtas del equilibrio ácido-base se caracterizan por la presencia simultánea de dos o más trastornos. Son habituales en pacientes

hospitalizados, y muy especialmente en las unidades de atención a pacientes críticos (1,2). Así, suelen verse en la parada cardíaca o respiratoria, la sepsis, las intoxicaciones, el edema agudo de pulmón, la insuficiencia hepática, la diabetes mellitus o el fracaso multiorgánico. Y ello, sin considerar la coincidencia de varias enfermedades en un mismo paciente, que también puede provocar alteraciones análogas.

El diagnóstico de las alteraciones del ácido-base se establece en base a la historia clínica y a la gasometría arterial. En el caso de acidosis respiratoria se apreciará hipercapnia, elevación variable de la concentración de bicarbonato y, generalmente, pH bajo o en límites bajos. La clínica y el grado de elevación del bicarbonato nos permitirá establecer el carácter agudo o crónico del trastorno, o la presencia de un trastorno mixto. En la acidosis respiratoria aguda el bicarbonato aumenta 1 mEq/l por cada 10 mmHg de aumento de la PaCO₂. En los trastornos crónicos el bicarbonato aumenta 3,5 mEq/l por cada 10 mmHg de aumento de la PaCO₂. Si el bicarbonato es mayor de 40 mEq/l hay un componente añadido de alcalosis metabólica, y si por el contrario, es menor de 10

mEq/l, hay un componente añadido de acidosis metabólica (3).

Uno de los trastornos mixto relativamente frecuente en pacientes EPOC que reciben tratamiento con dieta hiposódica, diuréticos de asa o tiazídicos o corticoides es la acidosis respiratoria y la alcalosis metabólica asociada (4). Cursa con valores de bicarbonato inadecuadamente elevados para el incremento de la PaCO_2 . Se trata de una combinación peligrosa, dado que la alcalosis metabólica perpetúa la hipoventilación y puede empeorar el proceso respiratorio. Así, en la práctica diaria observamos una tendencia a atribuir de modo automático cualquier elevación del bicarbonato plasmático —con independencia de su cuantía— al mecanismo compensatorio de la acidosis respiratoria. Por ello siempre debemos recordar, que es fundamental la clínica del paciente y el análisis detallado de los mecanismos compensatorios, con el fin de estimar su coherencia (4).

La alcalosis metabólica se inicia generalmente con la pérdida digestiva (vómitos, aspiración nasogástrica) ó renal (diuréticos) de hidrogeniones (H^+). Como estos últimos proceden de la disociación del H_2CO_3 , por cada mEq de H^+ perdido se genera otro mEq de bicarbonato. Dado que la capacidad renal para excretar el exceso de bicarbonato es grande, la alcalosis metabólica sólo se perpetúa cuando coexisten circunstancias como disminución de la volemia eficaz, hipocloremia, hipopotasemia o hiperaldosteronismo, en las que la reabsorción renal de bicarbonato está aumentada. El aumento del bicarbonato plasmático eleva el pH, cuyo mecanismo compensatorio es una hipoventilación que disminuye la PaO_2 e incrementa la PaCO_2 , lo que compromete aún más la situación respiratoria, cuando concurre en un paciente con acidosis respiratoria. El tratamiento habitualmente utilizado en la alcalosis metabólica (cloruro sódico, cloruro potásico, suspensión de los diuréticos) puede no ser prudente en los pacientes con acidosis respiratoria crónica, sobre todo

si presentan edemas. En este contexto es cuando la acetazolamida se muestra especialmente eficaz utilizada durante unos días (5).

La acetazolamida es un derivado sulfamídico inhibidor de la anhidrasa carbónica, que se encuentra en las células de los túbulos renales, sobre todo en el túbulo contorneado proximal. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica inhiben ambas formas de la enzima, tanto la que se encuentra en la membrana del borde luminal como la citoplásmica, suprimiendo casi por completo la reabsorción de NaHCO_3 en el túbulo proximal. De este modo, aumenta la eliminación de bicarbonato y consiguientemente la de Na^+ y Cl^- que llegará en gran proporción al asa de Henle. En este sitio, sin embargo, se reabsorbe una alta cantidad de ambos iones, por lo que, en parte, se compensa la acción del diurético; ésta es la razón de que su eficacia diurética, en términos de fracción de Na^+ sea moderada (no más del 5%). En cambio, la fracción de K^+ que se elimina, alcanza el 70%, debido por una parte al aumento de la llegada de Na^+ a zonas distales secretoras de K^+ y por otra al promover la secreción distal de K^+ por las alteraciones de pH intracelular que provoca.

Por tanto, la acetazolamida como inhibidor de la anhidrasa carbónica tiene varios efectos relevantes para la ventilación (6):

- ▶ En el cerebro, al bloquear la conversión de CO_2 en bicarbonato en los capilares, puede incrementar localmente la concentración de pCO_2 . Esta elevación junto con la disminución del pH incrementará el centro respiratorio en el cerebro estimulando la ventilación y por tanto disminuyendo la PaCO_2 .
- ▶ En el riñón, incrementa la retención de hidrogeniones e incrementa la excreción de bicarbonato, causando una acidosis metabólica al cabo de las horas; esta acidosis metabólica

también va a estimular el centro respiratorio.

- ▶ En contra de los efectos que incrementan la ventilación, la acetazolamida, bloquea la conversión de bicarbonato en CO_2 en los capilares pulmonares, por lo que reduce la capacidad del pulmón de excretar el CO_2 . Esto podría incrementarla PaCO_2 si la ventilación permaneciera constante. Sin embargo, en sujetos normales, la acetazolamida incrementa la ventilación minuto resultando en una PaCO_2 baja y una PaO_2 más alta.

La acetazolamida ya ha demostrado su utilidad en la insuficiencia respiratoria hipercápnica de los pacientes con EPOC o con síndrome de obesidad-hipoventilación, aún cuando no exista alcalosis metabólica acompañante, pero es cuando existe esta asociación cuando cobra mayor relevancia terapéutica (7).

En el caso clínico presentado, lo que sucedió fue que el paciente ingresó con un componente de alcalosis metabólica no diagnosticado, que empeoró progresivamente dado las altas dosis de diuréticos de asa administrado y que se asoció a una acidosis respiratoria por el alto flujo de oxígeno recibido y por el agotamiento muscular del paciente. Durante el ingreso en la planta se inició ventilación mecánica no invasiva, se suspendió la furosemida y se instauró tratamiento con 250 mg diarios de acetazolamida durante 3 días mejorando notablemente la situación clínica del paciente y presentando una gasometría arterial a las 48 horas con corrección del trastorno metabólico y de la hipoventilación asociada (pH 7.38, PCO_2 40 mmHg, PO_2 65 mmHg, bicarbonato 26 mmol/L y saturación de oxígeno 92%).

En definitiva, podemos afirmar que la alcalosis metabólica complica con frecuencia, y perpetúa, situaciones de acidosis respiratoria, siendo relevante conocer el papel de la acetazolamida en estas situaciones.

REFERENCIAS

1. Gunnerson KJ, Kellum JA. Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 468-73.
2. Schoolwerth AC, Kaneko TM, Sedlacek M, Block CA, Remillard BD. Acid-base disturbances in the intensive care unit: metabolic acidosis. *Semin Dial* 2006; 19: 492-5.
3. Prieto de Paula JM, Franco Hidalgo S, et al. Alteraciones del equilibrio ácido-base. *Dial Traspl* 2012; 33 (1): 25-34.
4. Hernández Vázquez J, De Miguel Díez J, Llorente Iñigo D. No todas las hipercapnias precisan ventilación mecánica. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 333-5.
5. Caramelo C, Albalade M, Tejedor A, Alcázar R, Baldoví S, García Pérez A, Marín M. Vigencia de la acetazolamida en la terapéutica diurética actual: aplicaciones en el edema refractario y la hiperpotasemia relacionada al bloqueo aldosterónico. *Nefrología* 2008; 23 (2): 234-8.
6. Johnson DC. Disorders of ventilatory control. Disponible en: www.uptodate.com ©2015 UpToDate®
7. Prieto de Paula JM, Franco Hidalgo S, Borge Gallardo L, Mayor Toranzo E. Sobre la importancia de identificar la asociación de alcalosis metabólica con acidosis respiratoria. *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 65-6.

MEDICINA PREVENTIVA

Resumen del informe EPINE-2014

José Ramón VILLAGRASA FERRER

Coordinador del estudio EPINE-EPPS

Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario de la Princesa

Introducción

El Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) es un estudio multicéntrico de vigilancia de las infecciones nosocomiales, mediante el análisis de un corte anual de prevalencia. Está considerado de interés sanitario por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, como indicador de calidad asistencial.

En España, lleva realizándose, de forma anual, desde 1990 -promovido por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)-, con la participación voluntaria de hospitales del territorio nacional.

El EPINE sirve de instrumento metodológico para determinar la prevalencia de infección nosocomial en los hospitales participantes de manera homogénea y estandarizada. Secundariamente, mediante datos agregados, permite obtener la prevalencia de las infecciones según Comunidades Autónomas (CCAA) y también a nivel nacional.

Este año, han participado en el estudio 281 hospitales de toda España y, se

han recogido datos de más de 56.067 pacientes.

En el año 2014 se ha llevado a cabo la **25ª edición del estudio EPINE** en el Hospital Universitario de La Princesa (HUP). La fase de recogida de datos tuvo lugar durante el mes de mayo de 2014.

Datos generales

Se estudiaron **317 pacientes**, ingresados en el **HUP** en el momento del estudio (figura 1), cuya edad media fue de 67,79 años (DE = 18'68 años). El 50,16% eran de sexo masculino.

La **estancia media** global de los pacientes incluidos en el estudio (N = 317) fue de 26,03 días (DE 15,78 días). En cambio, la estancia media de los pacientes con infección nosocomial (n = 27) fue de 35,37 días (DE 43,90 días), mientras que la estancia media de los que padecieron infección comunitaria (n = 68) fue de 16,45 días (DE 19,55).

De los 317 pacientes incluidos en el estudio, un 30,62% presentaba algún tipo de neoplasia, un 85,49% llevaba

catéter vascular y un 44,16% estaba en tratamiento con antimicrobianos. El uso de antimicrobianos, según la especialidad de la planta o unidad asistencial fue: en UCI (66,67%), especialidades médicas (43,43%) y especialidades quirúrgicas (37,06%).

Se aislaron un total de 80 microorganismos en las muestras, de los cuales 41 en IN y 39 en IC. Los más frecuentes fueron *Pseudomona aeruginosa* 9, *S. aureus* 9, *K. pneumonie* 7 y *E. coli* 7.

Datos de infección

Se registraron 27 pacientes con **infección nosocomial (IN)**, siendo la prevalencia de infección nosocomial de 8,52% (5,69-12,15), de las cuales 23 fueron adquiridas en el presente ingreso (prevalencia de 7,26%) y 4 en ingresos anteriores.

En 2014, en la Comunidad de Madrid, la prevalencia de IN según el estudio EPINE ha sido del 7,64% (7,09-8,23). A nivel nacional, la prevalencia de IN, en hospitales de tercer nivel (más de 500 camas) fue de 9,15% y entre 200 y 500 camas de 7,11% (figura 2).

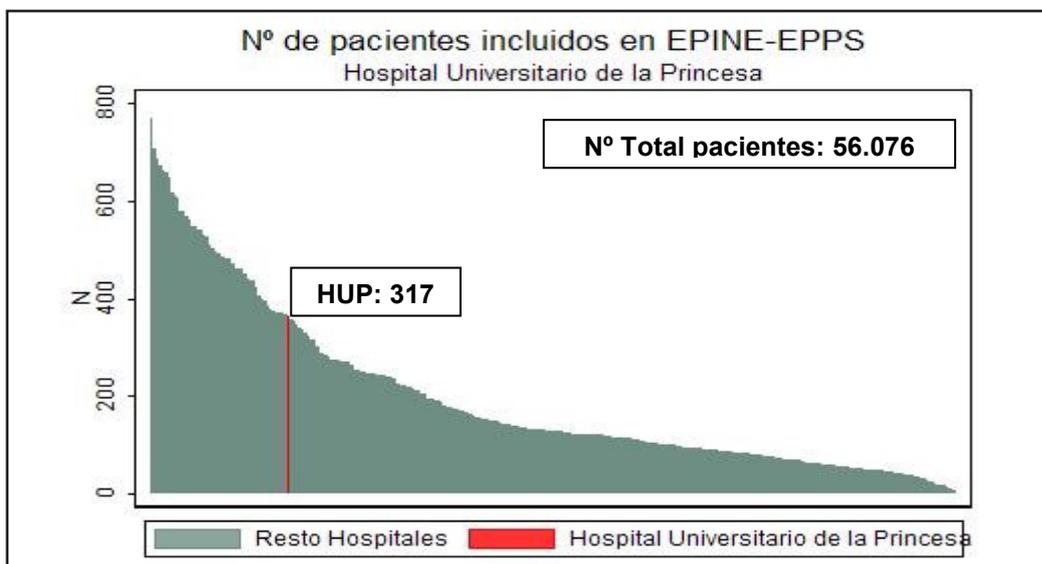


Figura 1. Número de pacientes incluidos en el estudio EPINE 2014

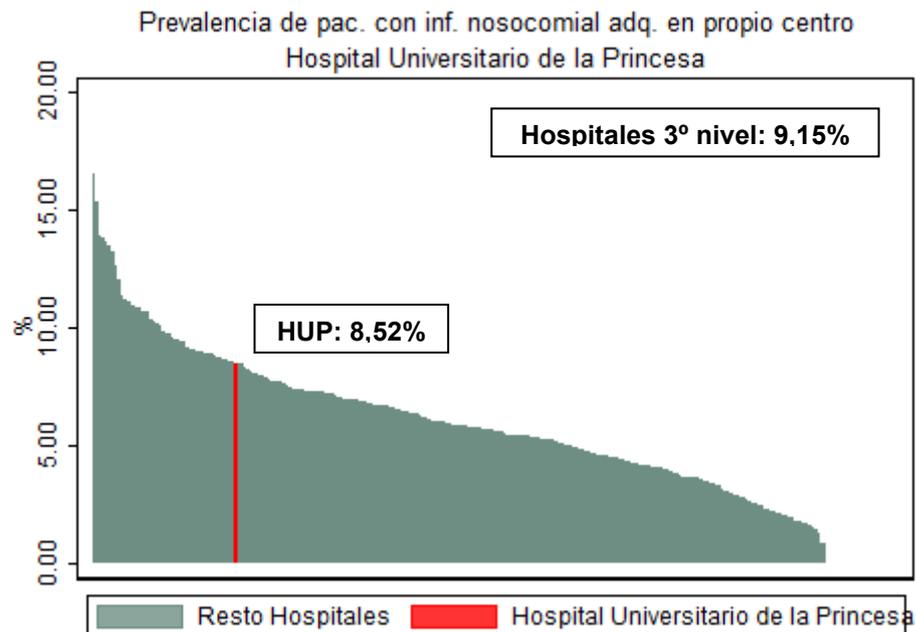


Figura 2. Prevalencia de infección nosocomial en el estudio EPINE 2014

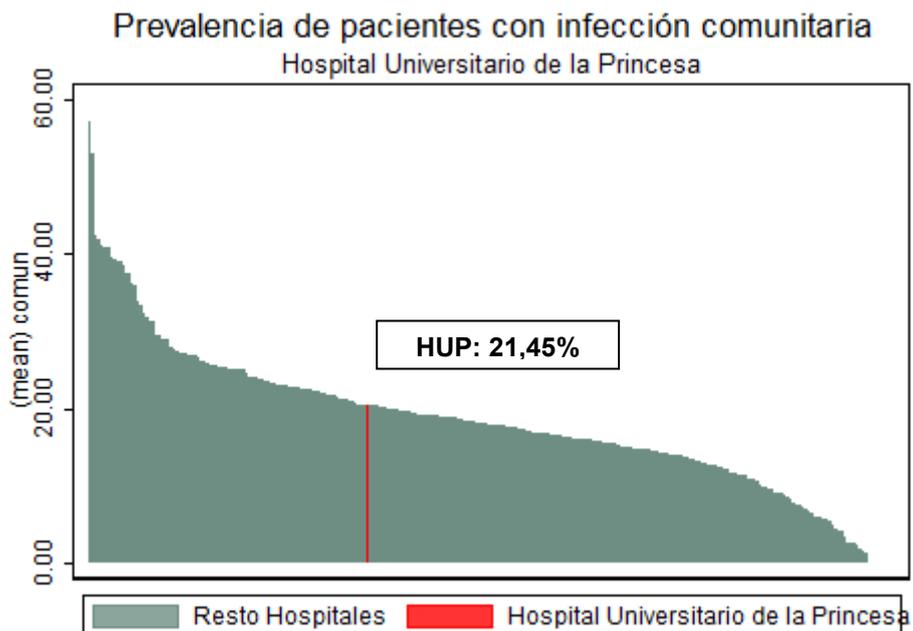


Figura 3. Prevalencia de infección comunitaria en el estudio EPINE 2014

Con infección **comunitaria** se registraron 68 pacientes, siendo la prevalencia de infección comunitaria de 21,45% (16,66-27,19) (figura 3). En 2013, la comunitaria era del 15'07%.

La prevalencia de pacientes con infección nosocomial, según la **especialidad de la planta o unidad asistencial** fue:

UCI (30,33%), especialidades médicas (7,44%) y especialidades quirúrgicas (3,92%).

La distribución de los pacientes hospitalizados, según la **puntuación de McCabe** y, prevalencia de pacientes con infección nosocomial (IN) fue:

- Enfermedad no fatal: el 58,99% de los pacientes ingresados (prevalencia de IN de 2,14%).
- Tardíamente fatal: el 11,04% de los pacientes ingresados (prevalencia de IN de 25,71%).
- Rápidamente fatal: el 29,97% de los pacientes ingresados (prevalencia de IN de 11,58%).

Tabla 1. Consumo de solución alcohólica para higiene de manos en el H. U. de La Princesa.

| Año | Litros sol.alcohólica | Estancias | Litros/1000 estancias |
|------|-----------------------|-----------|-----------------------|
| 2011 | 1.316 | 142.786 | 9,41 |
| 2012 | 1.980 | 135.424 | 14,62 |
| 2013 | 2.490 | 133.658 | 18,62 |
| 2014 | 2.882 | 136.350 | 21,1 |

De los 27 pacientes con infección nosocomial, por localización las infecciones nosocomiales más frecuentes, fueron las infecciones respiratorias (43,48%) seguidas de las infecciones en otras localizaciones (26,09%) e infecciones urinarias (17,39%).

En 2012 se amplió la recogida de información con el consumo de solución alcohólica para la higiene de manos, y como indicador el consumo en litros por 1.000 estancias (tabla 1)

En 2014 tenemos una utilización de 21,1 litro por 1000 estancias, utilización superior a los 19,5 litros de media de los datos comunicados por 205 hospitales en 2012. La tendencia en la serie es ascendente.

Una visión temporal:

En el Hospital Universitario de La Princesa desde 1991 hasta 2014 hemos visto oscilaciones importantes de la prevalencia de IN, con mínimas de 5% y máximas de 14,1%. Hay que tener en cuenta que las fluctuaciones son muy amplias como lo son los intervalos de confianza (figura 4).

Un dato muy importante es el denominador que utilizamos, que son las camas ocupadas cuando se hace la recogida de datos. Observamos un descenso de pacientes ingresados, de forma paulatina los primeros años y muy marcada en los últimos. Hemos pasado de un máximo de 518 al mínimo de 317 (figura 5).

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

A la disminución de pacientes, se añade que cada vez son más complejos, como muestra vemos la evolución de la edad media que se ha pasado de 57,8 a 67,79 años de media de edad de los pacientes ingresados (figura 6). La mediana todavía es mayor, este año supera los 70 años.

Evolución anual de la Tasa de Infección Nosocomial en los estudios EPINE

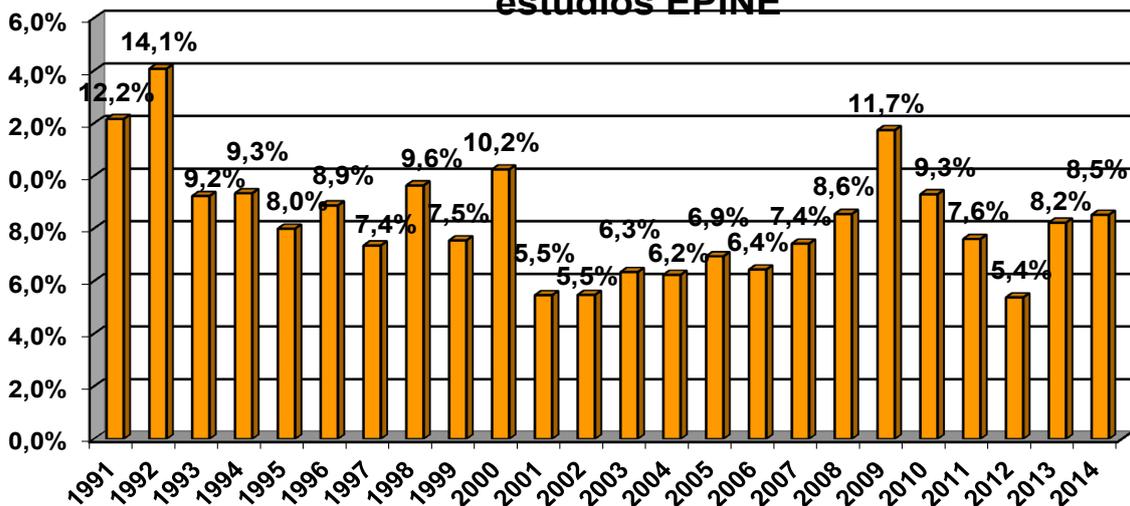


Figura 4. Evolución anual de TI de Infección Nosocomial en el H.U. de La Princesa.

Pacientes incluidos por año

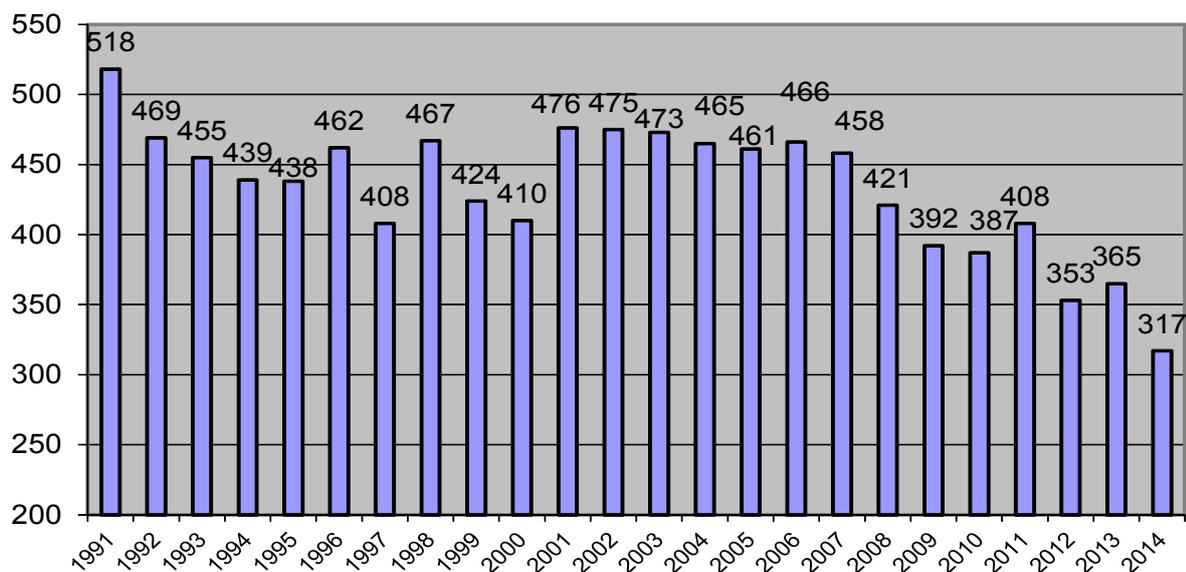


Figura 5. Número de pacientes incluidos en el estudio EPINE por año en el Hospital Universitario de la Princesa.

Edad media de los pacientes ingresados por año

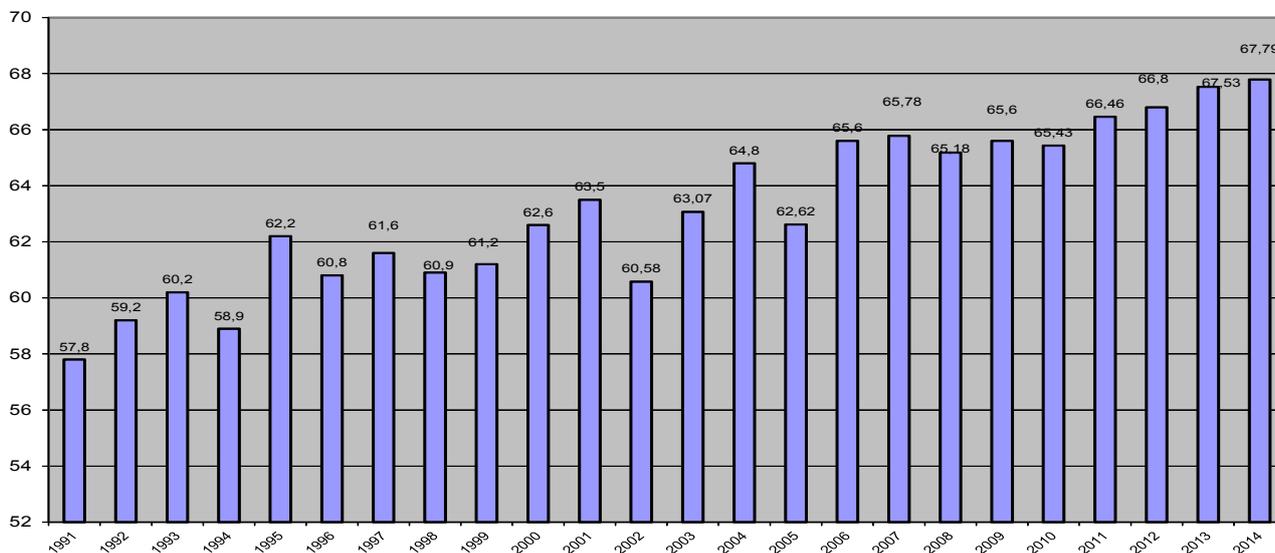


Figura 6. Edad media de los pacientes estudiados en cada año en el estudio EPINE en el Hospital Universitario de la Princesa.

Conclusiones:

- El EPINE es un estudio de prevalencia. Se trata de un estudio de corte transversal, que muestra la situación en un momento dado y, por lo tanto, con las limitaciones de este tipo de estudio, que puede dar gran variabilidad en los datos.

- En el Hospital de La Princesa, en el momento del estudio se recogió información de 317 pacientes ingresados, con una edad media de 67,79 años.
- La prevalencia de IN ha sido de 8,52%, superior a la del año 2013, que fue 8,22%. No obstante, los resultados están en la línea con el 7,64%, obtenido en la Comunidad de Madrid, y el 9,15% de los Hospitales

de España de tercer nivel (más de 500 camas).

- El consumo de soluciones alcohólicas en el hospital, está por debajo de la media de los hospitales que participaron en el estudio. Observamos que se está aumentando la utilización de las soluciones alcohólicas para la higiene de manos.

■ En la evolución temporal, observamos una fluctuación de la prevalencia de infección en el HUP con amplios intervalos de confianza. El número

de pacientes del HUP incluidos en los estudio va bajando cada año. Por otro lado, la edad media de los pacientes ingresados en el período

estudiado se ha elevado en más de 10 años.

Para más información:

- consultar en la página web: <http://hws.vhebron.net/epine/> en la que se podrá obtener:
 - Diapositivas sobre el diseño del estudio
 - Diapositivas EPINE 1990-2014
 - Informe España 2014
- contactar con el **Servicio de Medicina Preventiva (tlfno.: 915202348)**

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

¿Puede el ensayo clínico PD MED acabar con la controversia sobre cuando usar levodopa?

Elizabeth BARRETO QUIÑONES

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa

Desde su introducción hace 50 años, la levodopa permanece como fármaco de referencia para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. No obstante, la levodopa induce complicaciones motoras, no mejora todos los síntomas parkinsonianos ni detiene su progresión. Por este motivo se han desarrollado otros fármacos, como los agonistas dopaminérgicos e inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO-B), para abordar algunas de estas limitaciones; pero en un primer momento los pacientes recibían estos fármacos después de que se iniciaran las complicaciones motoras por levodopa y se agravara.

En los años 80 surgió un concepto en el cual el uso de los agonistas dopaminérgicos e IMAO-B se administraban al inicio y posteriormente se recurría a la levodopa; esto reducía las complicaciones y mejoraba los resultados en un periodo prolongado.

A pesar de décadas de investigación, el uso de agonistas dopaminérgicos e IMAO-B en el tratamiento temprano de la enfermedad de Parkinson seguía siendo controvertido. Ahora, se ha diseñado un nuevo ensayo para evaluar la efectividad del uso prolongado al inicio vs. tardío de levodopa. Este es el ensayo PD MED (Roscol et al. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 488), el cual tiene aspectos positivos, ya que es el más grande y duradero de los ensayos realizados en la enfermedad de Parkinson; el tamaño muestral incluyó más de 1.500 pacientes seguidos por un periodo de 7 años.

Se utilizó un diseño de grupos paralelos, aleatorizados, para comparar pacientes que recibían tratamiento convencional con levodopa y aquellos que recibían terapias alternativas sin levodopa, las cuales incluían agonistas dopaminérgicos o IMAO-B antes de usar levodopa. La variable principal era la puntuación en la PDQ-39, un cuestionario de calidad de vida en la enfermedad de Parkinson. También se diseñó como un ensayo pragmático, en el cual el objetivo era imitar la vida real de los pacientes más estrechamente que en los ensayos fase III.

En el ensayo se observó un pequeño pero significativo beneficio en los pacientes que se aleatorizaron al grupo que recibieron levodopa al inicio, los cuales demostraban una menor pérdida de movilidad comparados con los pacientes que recibieron los otros tratamientos. Después de un análisis superficial del ensayo se podría concluir que los pacientes con enfermedad de Parkinson deberían iniciar el tratamiento con levodopa y ya nadie debería gastar más tiempo y dinero en opciones alternativas; pero sin embargo, realizando un análisis más cuidadoso, se concluye que este debate no se puede cerrar tan fácilmente.

Se observó un problema importante a saber, que la población era muy atípica, con una edad media de 71 años, a pesar de que la edad promedio de inicio de esta enfermedad se estima en los 60 años. Esta anomalía se explicó por

el hecho de que muchos de los pacientes fueron reclutados por geriatras. El problema reside en el hecho de que los pacientes menores de 60 años parecen obtener más beneficio con el tratamiento temprano con agonistas dopaminérgicos. En este ensayo, 214 pacientes menores de la edad promedio (62 años) fueron excluidos del brazo de levodopa porque este se consideró como inadecuado y solo fueron asignados aleatoriamente al grupo de agonistas dopaminérgicos o IMAO-B, lo que podría haber sesgado los resultados; además los autores afirmaron que "el ensayo no fue ciego".

En resumen, PD MED es el primer ensayo pragmático que se enfocó para dar respuesta al importante problema de la efectividad de terapias iniciales en la enfermedad de Parkinson. En este estudio no se encuentran hallazgos clínicamente relevantes a favor de levodopa, pero los problemas metodológicos dificultan la interpretación de estos hallazgos, principalmente en la categoría de pacientes menores de 60 años. Por ello, es necesario realizar más ensayos pragmáticos de un periodo prolongado y también puede ser beneficioso estudiar otras estrategias terapéuticas como la amantadina. Actualmente se está realizando un ensayo piloto para estudiar el uso temprano de levodopa, ya que la amantadina se utiliza principalmente para tratar la discinesia en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.

ENSAYOS CLÍNICOS

Estudio WISDOM: retirada de corticosteroides inhalados en EPOC

Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K et al.

Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD.

N Engl J Med 2014; 371: 1285-94.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se caracteriza esencialmente por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible y asociada principalmente al humo de tabaco. Se trata de una enfermedad infradiagnosticada, con una elevada morbimortalidad, y que supone un problema de salud pública de gran magnitud. Es una enfermedad que afecta a un 10% de la población general, especialmente fumadores.

La prevención de las exacerbaciones en la EPOC es una de las claves en el tratamiento de esta entidad ya que cada uno de estos episodios adversos que se produce, hace que empeore la calidad de vida del paciente y su pronóstico. Hasta ahora, el tratamiento indicado en la EPOC con agudizaciones frecuentes según la estrategia GOLD (Iniciativa Global para la EPOC) consistía en una combinación de broncodilatadores de larga duración en combinación con corticoides inhalados (ICS). Los broncodilatadores de larga duración pueden ser beta-2 adrenérgicos (salmeterol, formoterol e indacaterol — LABA por su nombre en inglés, long-acting β -agonists—) o anticolinérgicos (bromuro de tiotropio —LAMA por su nombre en inglés, long-acting muscarinic antagonist—). En relación con los glucocorticoides inhalados

existe un debate creciente en lo que respecta a los beneficios y la seguridad a largo plazo en su uso dado que hasta un 60-70% de los pacientes con EPOC toman ICS independientemente de su gravedad y sin un mecanismo patogénico que lo justifique.

En octubre de 2014, se publicó en el New England Journal of Medicine un estudio multicéntrico internacional: el estudio WISDOM (Withdrawal of Inhaled Steroids During Optimised bronchodilator Management). Se trata de un estudio doble ciego, multicéntrico con inclusión de 2485 pacientes EPOC con historia previa de exacerbaciones, recibiendo tratamiento con triple terapia (tiotropio, salmeterol y propionato de fluticasona) en seguimiento durante 6 semanas. Posteriormente los pacientes fueron randomizados en dos grupos. Uno de ellos continuó con la triple terapia (LAMA+LABA+ICS) y al otro grupo se le retiró los corticoides inhalados de forma gradual durante un período de 12 semanas. Durante el período de seguimiento se analizaron las exacerbaciones moderadas y severas, los resultados de la espirometría, la calidad de vida y el grado de disnea. A los 12 meses, los investigadores vieron que este cambio en la pauta terapéutica no influía en el

riesgo de tener nuevas exacerbaciones. Por otro lado, en el momento en el que se retiraban por completo los glucocorticoides inhalados, observaron que había una pequeña disminución de la función pulmonar (caída en la capacidad pulmonar de los pacientes sin glucocorticoides inhalados de 43 mililitros que se correspondería con un 5 por ciento de su capacidad vital forzada) aunque ésta no provocaba empeoramiento en la sensación de disnea ni en la calidad de vida de los pacientes.

Las conclusiones de este estudio ponen de manifiesto por primera vez que es posible retirar los corticoides inhalados en el tratamiento de pacientes con EPOC grave o muy grave sin que influya en el riesgo futuro de nuevas exacerbaciones, mientras se mantenga el tratamiento con dos broncodilatadores de larga duración. Esto puede suponer, a partir de ahora, un cambio en el tratamiento regular de este tipo de pacientes.

Elena GARCÍA CASTILLO y
Emma VÁZQUEZ ESPINOSA

Servicio de Neumología del Hospital
Universitario de la Princesa.



“Se deben notificar las sospechas de reacciones adversas, sin esperar a confirmar su relación con el medicamento porque, muchas veces, establecer la relación de causalidad no es sencillo”.

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

FARMACOVIGILANCIA

Micofenolato mofetilo y sódico: riesgo de bronquiectasias e hipogammaglobulinemia

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 12 de diciembre de 2014

Ref: MUH (FV) 19/2014

Tanto el micofenolato mofetilo como el micofenolato sódico son profármacos que tras ser administrados se absorben rápida y completamente transformándose en su forma farmacológica activa, el ácido micofenólico, dotado de potentes efectos citostáticos sobre los linfocitos T y B. En combinación con ciclosporina y corticosteroides, el micofenolato sódico está indicado para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a trasplante renal alogénico, y el micofenolato mofetilo para la profilaxis del rechazo agudo de este mismo trasplante así como del cardíaco y del hepático.

Una revisión reciente llevada a cabo por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), de los casos notificados y de los estudios publicados hasta el momento, ha puesto de manifiesto que el micofenolato mofetilo administrado en combinación con otros inmunosupresores, puede causar hipogammaglobulinemia y bronquiectasias. A lo largo de la misma revisión, se puso de manifiesto que para el micofenolato sódico también deben ser considerados los citados riesgos.

Es conocido que el descenso de las inmunoglobulinas incrementa la probabilidad de desarrollar infecciones recurrentes, al tiempo que se asocia con una

menor esperanza de vida y un mayor riesgo de sufrir rechazo agudo del trasplante. La acción inhibitoria que el micofenolato mofetilo ejerce sobre los linfocitos, se ha postulado como el mecanismo causal de la hipogammaglobulinemia de estos pacientes.

El riesgo de bronquiectasias parece estar relacionado con la propia hipogammaglobulinemia o con un efecto farmacológico directo sobre el pulmón. Cabe mencionar que también se han producido casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales.

En España se encuentran comercializados con micofenolato mofetilo: Cellcept®, Myfenax® y numerosos genéricos. Con micofenolato sódico únicamente se encuentra comercializado Myfortic®.

Dado lo anteriormente expuesto, la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:**

► **Deberá realizarse determinación de inmunoglobulinas séricas a todos aquellos pacientes en trata-**

miento con micofenolato (mofetilo o sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.

- **En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero.**
- **Se recomienda llevar a cabo una monitorización lo más precoz posible de aquellos pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes como tos y disnea. En algunos de los casos confirmados de bronquiectasias, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, condujo a una mejora de los síntomas respiratorios de los pacientes.**

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del SEFV-H, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web <https://www.notificaram.es/>

Soluciones cutáneas de clorhexidina: lesiones químicas incluyendo quemaduras en bebés prematuros

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), asesorado por el Comité Pediátrico de la Agencia Europea de Medicamentos, ha evaluado el uso de las soluciones de clorhexidina como método antiséptico previo a la realización de procedimientos invasivos, y su asociación en neonatos a la aparición de quemaduras químicas. En el curso de la evaluación realizada se ha revisado toda la información disponible procedente tanto de la bibliografía publicada

como de la notificación espontánea de reacciones adversas.

El PRAC ha considerado necesario enfatizar ante los profesionales sanitarios las precauciones de uso en relación con este asunto, por lo que ha recomendado actualizar las fichas y los prospectos de los medicamentos que contienen clorhexidina, incluyendo información con las siguientes advertencias y recomendaciones:

- Existe riesgo de que se produzcan quemaduras químicas graves cuando se utilizan soluciones de clorhexidina, tanto de base acuosa como alcohólica, en recién nacidos.
- El riesgo parece ser mayor en niños pretérmino, especialmente en aquellos que nacieron antes de la semana 32 y que se encuentran en las primeras 2 semanas de vida.

- Se deberá utilizar la menor cantidad posible de clorhexidina y se evitará en todo momento que el producto se acumule en los pliegues cutáneos del paciente o debajo del mismo. Cualquier exceso de solución, así como cualquier material empapado con el producto que se encuentre en contacto directo con la piel del paciente deberá ser retirado. Cuando sea necesario colocar un vendaje oclusivo en zonas previamente expuestas a clorhexidina, se deberá tener especial cuidado en asegurarse de que en la piel no queda un exceso de producto.
- Se deberá prestar especial atención a los recién nacidos a los que se les haya aplicado desinfección con clorhexidina para detectar y tratar lo más precozmente posible cualquier reacción adversa cutánea que aparezca.

Riesgo de dermatitis exfoliativa por ustekinumab (Stelara®)

El Comité para la Evaluación de RE en raras ocasiones se han notificado casos de dermatitis exfoliativa en pacientes con psoriasis que estaban siendo tratados con ustekinumab. Adicionalmente, se informa de que se han notificado casos poco frecuentes de exfoliación de la piel sin otros síntomas de dermatitis exfoliativa asociados.

Se debe prestar atención a la aparición de síntomas de dermatitis exfoliativa en pacientes que se encuentren en tratamiento con ustekinumab. Los síntomas de dermatitis exfoliativa pueden no diferenciarse de los de la psoriasis eritrodérmica. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica como parte del curso natural de su enfermedad.

Si un paciente desarrolla estos síntomas, iniciar el tratamiento adecuado inmediatamente e interrumpir la administración de ustekinumab si sospecha que el cuadro ha sido causado por el medicamento.

Se debe advertir a los pacientes que reciben ustekinumab que deben estar atentos por si apareciesen síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa y que deben informar a su médico si notan algún síntoma sugestivo.

Se debe advertir a los pacientes que reciben ustekinumab que deben estar atentos por si apareciesen síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa y que deben informar a su médico si notan algún síntoma sugestivo.

Se debe advertir a los pacientes que reciben ustekinumab que deben estar atentos por si apareciesen síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa y que deben informar a su médico si notan algún síntoma sugestivo.

Riesgo arritmogénico de hidroxizina (Atarax®)

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

Ref: MUH (FV) 2/2015

La hidroxizina, es un antihistamínico de primera generación cuyas indicaciones autorizadas en España son el tratamiento sintomático de la ansiedad, el prurito y la urticaria, y como pre-medicaación anestésica.

El riesgo de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (ECG) y de arritmia ventricular (torsade de pointes) asociados al uso de hidroxizina es conocido y aparece descrito en la ficha técnica y prospecto. Con el objeto de caracterizar mejor dicho riesgo y valorar, entre otros aspectos, la conveniencia de la puesta en marcha de medidas adicionales, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado los datos disponibles hasta la fecha.

Las principales conclusiones han sido las siguientes:

- Se confirma que hidroxizina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT del ECG y la aparición de arritmias cardíacas (torsade de pointes). Este efecto parece estar mediado por el bloqueo que el fármaco ejerce sobre los canales del denominado "human ether-a go-go related gene (hERG)".

El riesgo arritmogénico de la hidroxizina es mayor conforme mayor es la duración del tratamiento.

- El riesgo arritmogénico de la hidroxizina es mayor conforme mayor es la duración del tratamiento.

- El bloqueo de los canales del hERG parece depender de la concentración de hidroxizina, por lo que es importante utilizar hidroxizina a la menor dosis eficaz para el paciente. Por este mismo motivo también se recomienda reducir la dosis máxima diaria del medicamento.

- Los pacientes con factores que predisponen a la prolongación del intervalo QT, así como aquellos en tratamiento con medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de hidroxizina presentan mayor riesgo de arritmias.

- Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a los efectos adversos de hidroxizina y particularmente a los efectos anticolinérgicos.

Teniendo en cuenta las medidas propuestas por el PRAC, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda lo siguiente:

- **Se contraindica el uso de hidroxizina en pacientes con:**

- **Prolongación del intervalo QT congénito o adquirido.**

- **Factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo QT del ECG (por ej. Enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipokaliemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconoci-**

do para producir prolongación del intervalo QT del electrocardiograma o torsade de pointes).

- No se recomienda utilizar hidroxizina en pacientes de edad avanzada dada la menor tasa de eliminación del fármaco y el mayor riesgo de sufrir reacciones adversas debidas fundamentalmente a los efectos anticolinérgicos. Si a pesar de ello se utilizase, la dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg.

- Deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxizina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokaliemia y/o bradicardia.

- En todo caso se deberá administrar la menor dosis de hidroxizina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible. Las dosis máximas diarias deberán ser las siguientes:

- En adultos: 100 mg/día
- En niños de hasta 40 kg de peso: 2 mg/kg/día

- Se deberá indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si durante el tratamiento con hidroxizina experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva por dimetilfumarato (Tecfidera®)

Tecfidera®, un medicamento cuyo principio activo es el dimetilfumarato, se encuentra autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

En octubre de 2014 se notificó un primer caso de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) en el contexto de una linfopenia severa y prolongada en un paciente tratado con Tecfidera® durante 4,5 años; el paciente falleció. Con anterioridad se habían notificado otros casos de LMP con el uso de ésteres del

ácido fumárico en pacientes linfopénicos con psoriasis, aunque en la mayoría de ellos no pudo establecerse con claridad una relación causal.

La linfopenia es una reacción adversa a Tecfidera® por lo que a los pacientes en tratamiento con este medicamento se les deberán realizar hemogramas completos periódicamente y a intervalos cortos de tiempo, según esté clínicamente indicado. Aquellos que desarrollen linfopenia deberán ser monitorizados con frecuencia para detectar la aparición de

signos y síntomas de disfunción neurológica.

Si apareciesen síntomas sugestivos de LMP, o se plantea la duda diagnóstica de que el paciente puede tener esta enfermedad, se deberá interrumpir la administración de dimetilfumarato y realizar las pruebas diagnósticas necesarias. Los médicos deben informar a sus pacientes sobre el riesgo de LMP.

Miopatía necrotizante inmunomediada por estatinas

De las estatinas, es conocido su potencial de miotoxicidad: elevación asintomática de creatina-kinasa, mialgia y rabdomiolisis.

Si bien en la ficha técnica de rosuvastatina y de algunas presentaciones de atorvastatina ya se recogía que han sido notificados en raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con estatinas, durante la evaluación de uno de los informes periódicos de seguridad de Pravafenix (fenofibrato/

pravastatina) se identificó un artículo que sugería que la MNIM podía considerarse un efecto de clase. Con posterioridad se publicaron nuevos casos de MNIM en pacientes que recibían tratamiento con estatinas, y que apuntaban a que efectivamente podría tratarse de tal efecto (1-5).

La miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) se caracteriza clínicamente por la aparición de debilidad muscular proximal y niveles elevados de creatina kinasa sérica que persisten a pesar de

la suspensión del tratamiento con estatinas.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) tras llevar a cabo una minuciosa evaluación sobre el asunto, ha concluido que se debe incluir el riesgo de desarrollar MNIM en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina o lovastatina.

REFERENCIAS

1. Padala S, et al. Statins as possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies. *Atherosclerosis*. 2012; 222: 15-21.
2. Hirschberger O, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with antibodies to hydroxyl-glutaryl-coenzyme A reductase. *Rev. Med. Interne*. 2013. Jul 30.
3. Lahaye C, et al. Immune mediated myopathy related to anti 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies as an emerging cause of necrotizing myopathy induced by statins. *Joint Bone Spine*. 2013. Aug 13.
4. Scripko PD, et al. Mystery case: a 63-year-old man with progressive proximal pain and weakness. *Neurology*. 2014; 82: e26-e29.
5. Fernandes GH, et al. Statin-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Mod. Rheumatol*. 2014. Feb. 11.

Hexafluoruro de azufre (SonoVue®): contraindicaciones y precauciones de uso

SonoVue es un producto autorizado únicamente para uso diagnóstico. Se utiliza para mejorar la imagen por ultrasonidos de la ecogenicidad de la sangre, lo que tiene como resultado una mejoría de la proporción señal-ruido.

Se han notificado casos aislados de arritmias graves, algunas de ellas con desenlace mortal, en pacientes que presentaban inestabilidad cardiovascular durante la realización de una ecocardiografía de esfuerzo en la que se empleó SonoVue en combinación con dobutamina. En base a ello se recomienda:

- ▶ No emplear SonoVue en combinación con dobutamina, en pacientes que padezcan alguna dolencia que indique inestabilidad cardiovascular (p. ej., síndrome coronario agudo reciente o isquemia clínicamente inestable).
- ▶ Extremar la precaución cuando se administre SonoVue a pacientes con inestabilidad cardiovascular, y utilizarlo únicamente tras haber realizado una evaluación minuciosa de la relación riesgo-beneficio.
- ▶ Durante la administración de SonoVue, y después de la misma, deberán vigilarse estrechamente las constantes vitales, ya que en esta población de pacientes las reacciones anafilactoides o vasodilatadoras podrían conllevar el desarrollo de trastornos potencialmente mortales.

ERRORES DE MEDICACIÓN

Eligard® (leuprorelina): falta de eficacia clínica debida a errores durante el proceso de reconstitución y administración del medicamento

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 26 de noviembre de 2014

Ref: MUH (FV), 18/2014

La leuprorelina es un nonapéptido sintético agonista de la hormona liberadora de gonadotropina natural que cuando se administra de forma continua, inhibe la secreción de gonadotropina hipofisaria y suprime la esteroidogénesis testicular y ovárica.

En España existen cuatro medicamentos autorizados con leuprorelina: Eligard, Ginecrin, Lutrate y Procrin. Eligard se encuentra autorizado exclusivamente para el tratamiento del carcinoma de próstata avanzado hormonodependiente y está disponible en tres presentaciones diferentes que permiten su administración mensual, trimestral o semestral.

Se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia varios casos de falta de eficacia clínica asociada a errores durante el proceso de reconstitución y administración de Eligard a pacientes afectados por carcinomas prostáticos. En todos los pacientes se produjo un incremento de los niveles séricos de testosterona por encima de los valores de

castración médica (≤ 50 ng/dl) y/o de los niveles de PSA. Se han notificado casos similares en otros países.

Eligard se suministra en dos jeringas cuyo contenido debe ser mezclado hasta su completa homogeneización antes de ser administrado al paciente, siendo la reconstitución y preparación del producto un proceso complejo que consta de 15 pasos consecutivos.

Dada la posible trascendencia clínica de una reconstitución inadecuada, la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recuerda y recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente en relación con el medicamento Eligard:**

- ▶ **Para asegurar la eficacia clínica de Eligard es necesario seguir todos los pasos detallados en la ficha técnica y prospecto para su reconstitución. Se recomienda a los profesionales sanitarios estar familiarizados con este proceso de preparación.**

- ▶ **La reconstitución del producto para su administración, solo puede llevarse a cabo si el medicamento ha alcanzado la temperatura ambiente.**

- ▶ **En caso de dudas respecto a una administración adecuada, se recomienda realizar una determinación de los niveles de testosterona del paciente.**

- ▶ **Si se prevé que por alguna circunstancia no será posible reconstituir Eligard adecuadamente se utilizará alguna de las alternativas terapéuticas disponibles autorizadas en esta indicación.**

Con el fin de simplificar el procedimiento de reconstitución de este medicamento, el laboratorio titular está realizando una serie de modificaciones en el producto, que se reflejarán en la ficha técnica y prospecto una vez sean autorizados.

Reenvasado de medicamentos

Medicamentos implicados

DEXAMETASONA 40 MG CAP., SPIRAXIN 200 MG 12 COMP. (p.a. rifaximina), MYAMBUTOL 400 MG 100 GG (p.a.:etambutol) y POTASION 600 MG CAP. (p.a.: cloruro de potasio)

Características de los errores

Hemos tenido conocimiento, a través de varias notificaciones procedentes de Unidades Funcionales para la Gestión de Riesgos de Atención Especializada de la Comunidad de Madrid, de varios errores de medicación relacionados con el proceso de reenvasado de medicamentos en el servicio de farmacia. En ambos casos, afortunadamente, no llevo a producir daño al paciente:

- **Caso 1:** El error se produjo al reenvasar, por error, 1 cap. de Dexametasona 40 mg como si fuera Spiraxin 200 mg comp. Al dispensar Dexametasona 40 mg al paciente, el farmacéutico se dio cuenta que la cápsula estaba incorrectamente identificada.

- **Caso 2:** El error se produjo por una incorrecta reposición de los medicamentos: Myambutol® 400 mg 100 gg (p.a.:etambutol) y Potasion® 600 mg cap. (p.a.: cloruro de potasio) en el armario. El error pudo haber sido ocasionado por el aspecto similar que presentan tras el reenvasado, además de por la posible similitud fonética.

El proceso de "reenvasado de medicamentos" se considera un criterio esencial a valorar tal y como figura en el cuestionario de autoevaluación de la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos en los hospitales elaborado por el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España) adaptado del ISMP Medication Safety Self Assessment for Hospitals.

Su objetivo es evaluar la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos e identificar cuáles son sus puntos de riesgo.

En el Criterio esencial nº 19 indica: "en los puntos más vulnerables del sistema se utilizan procedimientos de doble chequeo independiente o procedimientos automatizados de verificación, para detectar y corregir los errores graves antes de que afecten al paciente" y en el punto 220 evalúa lo siguiente: "Los medicamentos reenvasados en dosis unitarias se chequean doblemente de manera independiente por otro profesional sanitario diferente al que ha efectuado el reenvasado y se confirman (p. ej. con las iniciales) antes de almacenar/dispensar los productos".

Recomendaciones

Se deben extremar las medidas de precaución y establecer los sistemas de control que minimicen riesgos de las dosis reenvasadas para disminuir los errores de administración de medicamentos en hospitales.

Se debe establecer doble chequeo de la medicación reenvasada en el Servicio de Farmacia.

CASOS FARMACOTERÁPICOS del Servicio de Farmacología Clínica

Paciente esquizofrénica con pobre adhesión al tratamiento antipsicótico

Historia clínica:

Se trata de una mujer de 25 años de edad, fumadora de un paquete diario. Madre con hipertensión arterial, padre con dislipemia y abuelo materno con diabetes mellitus. Es independiente para la vida diaria, pero vive con sus padres. A los 24 años sufre su primer episodio de esquizofrenia y fue tratada con risperidona 4 mg/12 h vía oral (vo) con buena respuesta por lo que no fue necesario su ingreso. Después de 6 meses acude a urgencias y es hospitalizada por pensamientos suicidas y alteraciones de la conducta. Se cambia tratamiento a olanzapina iniciándose a una dosis de 7,5 mg/24 h vo. Aumentándolo gradualmente hasta 20 mg/24 h vo. Después de un mes vuelve a ingresar por urgencias y es diagnosticada de esquizofrenia resistente por lo que se cambia el tratamiento a clozapina 100 mg/24 h vo, que se aumenta progresivamente hasta 250 mg/24 h vo al alta. Después de 5 meses vuelve a urgencias con alucinaciones

auditivas y angustia por ideas y delirio de referencia. El familiar refiere que había dejado hace 2 semanas de tomar la medicación por aumento de peso. En la exploración se registra un sobrepeso grado I, aumento de la tensión arterial e insomnio.

Comentarios

Se trata de una paciente con primer brote de esquizofrenia tratado con risperidona 4 mg/12 h vía oral (vo). Acude a urgencias después de 6 meses y se le cambia el tratamiento por olanzapina 7,5 mg/24 h vo de forma gradual. Se sugiere otro antipsicótico atípico, el aripiprazol, con menos efectos adversos metabólicos relacionados con sus antecedentes. Al cabo de un mes vuelve a ingresar y se diagnostica esquizofrenia refractaria, tratándola con clozapina como la única opción. Vuelve a ingresar por otro brote antipsicótico debido a la falta de adhesión al tratamiento por ga-

nancia de peso. Se recomiendan entonces medidas farmacológicas y no farmacológicas para control de los efectos metabólicos de clozapina. Además, se propone la asociación fluoxetina-clozapina para disminuir la dosis de clozapina y minimizar los efectos metabólicos (la fluoxetina inhibe metabolismo de clozapina). Se recomienda que la fluoxetina se administre por la mañana para evitar el insomnio. De esta manera, evitaríamos el aumento de la dosis de clozapina debido a que el tabaco es un inductor del metabolismo de ésta, a no ser que la paciente se quisiera someter a una deshabitación tabáquica con bupropión. Y por último, se aconseja psicoterapia con técnicas de refuerzo para una mejor adhesión al tratamiento, con participación de la familia.

Ana RUIZ NUÑO

Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario de La Princesa

XVII Edición del Máster en Monitorización de Ensayos Clínicos VI Edición del Máster en I+D del Medicamento

(Matrícula abierta para el curso octubre 2015-septiembre 2016)

Durante las dos últimas décadas, el Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento (ITH) y el Departamento de Farmacología y Terapéutica (DFT), en la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), y la Fundación Teófilo Hernando (FTH), han desarrollado con éxito dos títulos propios de la UAM:

1. Máster en Monitorización de Ensayos Clínicos (16 ediciones; más de 500 alumnos de este máster están actualmente trabajando en empresas farmacéuticas, en CRO (organizaciones de investigación por contrato) y en Unidades Hospitalarias de Investigación Clínica.
2. Máster en I+D del Medicamento (5 ediciones; casi un centenar de alumnos que hicieron este máster ya se encuentran trabajando en departamentos de empresas farmacéuticas) como los departamentos médico de farmacovigilancia, de registros, de farmacoeconomía, de epidemiología, de resultados en salud.

El éxito de la altísima inserción laboral de estos dos másteres de la UAM prácticamente del 100% se sustenta en los siguientes pilares:

- 1ª Los programas de los másteres se fundamentan en una enseñanza teórica de excelencia complementada con numerosos talleres prácticos.
- 2ª. Para esta docencia contamos con la colaboración de más de 100 profesores de la industria farmacéutica, Farmaindustria, AEMPS, hospitales universitarios, IFTH y Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la UAM, y de otras universidades de España.

3ª. Calidad docente contrastada a través de la evaluación continua de los alumnos con programas de tutorías, presentaciones en power point, redacción de informes de experto y evaluación del profesorado por los alumnos.

4ª. Prácticas con opción a remuneración, según la empresa, en empresas farmacéuticas nacionales y multinacionales, en sus departamentos de investigación clínica, médico, registro, farmacovigilancia, farmacoeconomía, resultados en salud, relaciones institucionales.

5ª. Prácticas en CRO, en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en fundaciones biomédicas de hospitales universitarios que gestionan los ensayos clínicos, y en sociedades científicas médicas que también realizan ensayos clínicos.

Para más información y prematriculación contacten con doña Estrella García de Diego, coordinadora de formación del IFTH, en la dirección de correo electrónico estrella.garcia@uam.es, en el teléfono 91 192 37 00, ext.: 204 o consulte: la web IFTH (www.ifth.es) o de la Universidad Autónoma de Madrid.
(http://www.uam.es/ss/Satellite/es/1234886345906/sinContenido/Ensenanzas_propias_de_la_UAM.htm). Pueden también contactar con la secretaria del IFTH, en su sede central del Parque Científico de Madrid, en el Campus de la Universidad Autónoma de Madrid: **doña María Fagoaga Torija, correo electrónico maria.fagoaga@uam.es, teléfono 91 192 37 00**

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;

