

..: INDICE ..:

► *Unidad Funcional de Gestión de Riesgos - Informe 2017*

EDITORIAL

- Una reflexión sobre la formación de jóvenes universitarios en el área de la I+D del Medicamento en el IFTH/UAM.

ARTICULO

- Unidad Funcional de Gestión de Riesgos - Informe 2017.

SERVICIO DE MEDICINA PREVENTIVA

- Recomendaciones en caso de ola de calor.
- Aislamientos: precauciones adicionales en el Hospital Universitario de la Princesa. Informe 2017.

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

- Nueva Guía de Práctica Clínica: disminución en la prescripción de benzodiazepinas.

FARMACOVIGILANCIA

- Retinoides (acitretina, alitretinoína, isotretinoína): actualización de las medidas para evitar la exposición durante el embarazo y de las advertencias sobre efectos neuropsiquiátricos.
- Dolutegravir (▼Tivicay®, ▼Triumeq®) y riesgo de defectos del tubo neural: como medida de precaución, se recomienda evitar el embarazo en mujeres en tratamiento.
- Bendamustina: aumento de la mortalidad observado en estudios clínicos recientes.
- Mercaptopurina: infecciones y advertencias en poblaciones especiales.
- Epoetinas humanas: Nueva advertencia sobre reacciones adversas cutáneas graves.

SEGURIDAD DEL PACIENTE

Compromiso por la calidad de las sociedades científicas en España..

- Sociedad Española Anatomía Patológica.
- Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular.

CASOS FARMACOTERÁPICOS

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



CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García
Alberto Morell Baladrón
Francisco Abad Santos

SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:

Dolores Ochoa Mazarro

SERVICIO DE FARMACOLOGÍA
CLÍNICA:

JEFE DE SECCIÓN

Francisco Abad Santos.

FACULTATIVO ESPECIALISTA:

Dolores Ochoa Mazarro

Gina Mejía Abril

INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad

Cristóbal de los Ríos

Francisco Javier Egea Máiquez

Rafael León Martínez

Samuel Martín Vilchez

Carmen Ovejero Benito

Aneta Wojnicz

ENSAYOS CLÍNICOS

INDEPENDIENTES

Eva Rodríguez Perera

Pedro Gil Divason

M^a Eugenia Flores Ruiz

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

INVESTIGADORES

PREDOCTORALES:

Carmen Belmonte Campillo

Miriam Saiz Rodríguez

Pablo Zubiaur Precioso

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Daniel Romero Palacián

María José Hernández Martínez

Diana María Campodónico

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

Ana del Río Moreno

Rebeca Manzanares López

DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y

SECRETARÍA:

María Fagoaga Torija

SERVICIO DE FARMACIA:

JEFE DEL SERVICIO:

Alberto Morell Baladrón

FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda

Amparo Ibáñez Zurriaga

Concepción Martínez Nieto.

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Iciar Cañamares Orbis

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga

Infarmex/ITH.

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRIME: Gráficas Maravillas, s.l.

ISSN: 1136-9450.

DEPÓSITO LEGAL: M-4580-1996

PdF se distribuye a médicos y personal

sanitario del Hospital Universitario de la

Princesa y sus centros de salud.

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacología Clínica//

Servicio de Farmacia,

Hospital Universitario de la Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006-Madrid

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

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

DIRECCIÓN EN INTERNET:

http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354549094969&language=es&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPágina%2FHPR1_contenidoFinal

EDITORIAL

Una reflexión sobre la formación de jóvenes universitarios en el área de la I+D del Medicamento en el IFTH/UAM

El ejercicio de la educación y formación de jóvenes universitarios en el contexto de la farmacología y la I+D del medicamento, ha sido para mí una experiencia maravillosa durante casi medio siglo. Me siento afortunado porque, tras mi jubilación administrativa, se me permita continuar esta actividad como catedrático emérito de farmacología de la Universidad Autónoma de Madrid.

Con mis colaboradores, hemos podido dar vida a la Fundación Teófilo Hernando y al Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento, aquí en la UAM. Y junto con el Departamento de Farmacología y Terapéutica hemos perfeccionado másteres y cursos especializados que han conducido a la sólida formación teórico-práctica de jóvenes universitarios en las múltiples facetas y entornos de la I+D del medicamento, a nivel preclínico, clínico, regulador y de marketing. El hecho de que en las dos últimas décadas hayamos contribuido a la inserción laboral de más de 800 alumnos de nuestros dos másteres y cursos, nos llena de orgullo y satisfacción a mis colaboradores y a mí.

Somos de la UAM y se nos llena la boca al confesarlo. Porque la UAM es un crisol de ciencias, saberes, experiencia educativa y formación de profesionales para la sociedad. Hago esta reflexión para que los jóvenes recién licenciados en carreras biomédicas en este curso académico 2017-2018 que agoniza, y los de cursos anteriores, así como los estudiantes de doctorado y posdoctorandos, sepan que nuestros másteres y cursos son un camino atractivo para la formación y la inserción laboral en este fantástico mundo del medicamento, que tanto dolor mitiga y tanta vida da a los pacientes.

Si quieres informarte con más concreción, visita la web IFTH en www.iftth.es.

Antonio G. GARCÍA
Profesor Emérito
Universidad Autónoma de Madrid



“Un hospital investigador debe aspirar a alcanzar los mejores índices de calidad asistencial; por ello, los pacientes y sus familiares desean ser atendidos en un hospital que, como en el de la Princesa, se realiza desde hace años una buena investigación”.

ARTÍCULO

Unidad Funcional de Gestión De Riesgos - Informe 2017

Unidad Funcional de Gestión de Riesgos del Hospital Universitario de la Princesa

La Seguridad del paciente es una prioridad en la política sanitaria de la Comunidad de Madrid, así como del SNS. Este informe pretende sensibilizar a todos los profesionales del centro, favoreciendo la comprensión y evaluación de los incidentes. Hablar de errores y de riesgos, hace que mejore la seguridad y nos ayuda a proteger a todas las víctimas.

La Unidad Funcional de Gestión de Riesgos (UFGR) se crea en el año 2006, a iniciativa de la Consejería de Sanidad.

Su misión principal es: “Mejorar la calidad de la asistencia, gestionando las garantías de seguridad para el paciente. Evitar o al menos minimizar los riesgos de la asistencia sanitaria y sus consecuencias, tanto para el paciente, como para los profesionales y la propia institución sanitaria.”

En el año 2016, se pone en marcha en el hospital un gestor de los incidentes de seguridad vía on line, que sustituye a la notificación en papel. Este gestor, llamado CISE Madrid, permite no solo la notificación, sino también la evaluación de los incidentes y de los errores de medicación. Además, favorece la implicación de los responsa-

bles de seguridad en cada servicio, ya que pueden evaluar las notificaciones recibidas. Se impulsa, de esta manera, que se hable de errores, riesgos y medidas de seguridad dentro de cada unidad.

La UFGR, sigue siendo el núcleo impulsor y gestor de la seguridad dentro del hospital, desempeñando una labor aún más valiosa; coordinando e impulsando acciones de ámbito general o local. Está formada por un grupo multidisciplinar con diferentes perfiles, que persigue:

- Establecer anualmente los objetivos de la Unidad Funcional y del centro.
- Impulsar la gestión de los riesgos sanitarios.
- Proponer a la Gerencia acciones preventivas y/o correctoras adecuadas.
- Monitorizar y evaluar las acciones de mejora en marcha.
- Realizar informes periódicos.
- Sensibilizar y formar a los profesionales del centro en temas de Seguridad Clínica.

- Realizar acciones de comunicación en los Servicios y/o Unidades.
- Colaborar con otras comisiones, o grupos con objetivos de Seguridad/ Gestión de riesgos, coordinando las actuaciones y recopilando la información.

Las áreas a las que pertenecen los vocales son las siguientes: Dirección del hospital, Área quirúrgica, Área médica, Farmacia, Farmacología Clínica, Mantenimiento, Anestesia, UCI, Calidad.

A continuación, se va a presentar de manera resumida, la actividad que ha desarrollado y/o impulsado la unidad durante 2017, con objetivos, indicadores y su cumplimiento. Se incluye también los datos globales de notificación (tanto vía CISE y como los recogidos de otras fuentes como: Sistema Notificación de Errores de Medicación, en Hemoterapia, notificación de enfermería y notificación de reacciones adversas a medicamentos.

Las reuniones que ha mantenido son 8, a lo largo a de 2017. Los objetivos alcanzados se recogen en la siguiente tabla:

OBJETIVO	INDICADOR	META	SITUACIÓN
1. Incentivar la declaración de incidentes en el hospital	Carta para impulsar la notificación de incidentes	Carta enviada el 10 de julio de 2017	ALCANZADO
2. Impulsar el objetivo institucional de Cirugía segura	- MONITORIZAR el cumplimiento del LVQ, profilaxis ATB y marcado sitio Q. Constitución grupo de trabajo de cirugía segura	1. Revisión trimestral del LVQ 2. Revisión de profilaxis ATB en las cirugías seguidas por M Prev 3. Revisión marcado sitio Q y propuestas de mejora 4. Constitución grupo de trabajo de cir segura	ALCANZADO
3. Realizar formación en temas de seguridad	Plan de formación en temas de seguridad para marcado de vías	1. Sesiones en las unidades (20 sesiones)	ALCANZADO
4. Implantación programa CISE (evaluación de incidentes)	Evaluación incidentes con implicación de responsables en unidades de críticos (UCI y REA)	- Impulso del grupo de seguridad en las unidades de críticos - Uso de CISE en REA y UCI para evaluación incidentes	ALCANZADO

Con respecto a la implantación de CISE Madrid, se presentan los resultados más relevantes de 2017 y la comparación con 2016.

Incidentes y Errores medicación 2017	Nº DE INCIDENTES		Nº DE ERRORES DE MEDICACIÓN		TOTAL (IS+EM)	
	Comunicados	Evaluados	Comunicados	Evaluados	Comunicados	Evaluados
Sistema Notificación CISE	149	149	30	30	179	179
Otras fuentes	453	453	272	272	725	725
TOTAL	602	602	302	302	904	904

Incidentes y Errores medicación 2016	Nº DE INCIDENTES		Nº DE ERRORES DE MEDICACIÓN		TOTAL (IS+EM)	
	Comunicados	Evaluados	Comunicados	Evaluados	Comunicados	Evaluados
Sistema Notificación propio	183	183	120	120	303	303
Otras fuentes	387	387	307	307	694	694
TOTAL	570	570	427	427	997	997

Por tanto, en 2017 las notificaciones han experimentado cambios por un lado por la incorporación de otras fuentes al informe general (como por ejemplo la de las reacciones adversas a medicamentos), por la revisión y análisis de las fuentes documentales (como el trabajo realizado en las notificaciones de hospitalización) y fundamentalmente, según nos parece a los vocales de la Unidad funcional, por la consolidación de la notificación CISE informatizada. Esto explicaría que haya habido menos notificaciones, sin embargo, los servicios y unidades han comenzado a analizar y evaluarlas internamente lo que ha aumentado su valor.

En 2017:

- Han DISMINUIDO en un 9,3% las notificaciones en global en el hospital (x todos los sistemas)
- Han DISMINUIDO en un 41% las notificaciones en CISE//propio en el hospital
- Han AUMENTADO en un 4,5% las notificaciones por otros sistemas
- Han DISMINUIDO las notificaciones de Errores de Medicación (un 75% en CISE y un 11,4 en global) y de incidentes (18,6% en CISE , en global han aumentado)
- Han AUMENTADO un 19% incidentes por Ulceras y caídas

El resto de los objetivos en los que se ha trabajado en el hospital son:

OBJETIVO	INDICADOR	META	SITUACIÓN
5. Actualizar el conocimiento en las unidades de enfermería en prevención de la infección cruzada: a/ gestión de aislamientos, b/ gestión de residuos	Realización de al menos 10 sesiones de cada tema	> 10 sesiones	ALCANZADO
6. Apoyar el Uso seguro de radiaciones ionizantes en el hospital y el área (Detectar puntos débiles de seguridad en las unidades que manejan radiaciones ionizantes, acciones de mejora, elección de prácticas seguras).	Formación en temas de seguridad en servicios usuarios de RI	<u>1.- Sesiones de protección RX:</u> 1/Neurocirugía, 2/Área quirúrgica 3/Unidad coronaria <u>2.- Impacto radiobiológico en la interrupción de tratamientos en radioterapia</u> <u>3.- Curso Nuevas técnicas en radioterapia (para TERT)</u>	ALCANZADO
7. Identificación de prácticas innecesarias	- Evaluac Px RX simple preoperat - Identificación en las unidades	Protocolo de evaluación preoperatoria (nuevo circuito)	ALCANZADO

Además, se han realizado 6 rondas de seguridad con la participación de la dirección del centro, en los siguientes servicios-unidades: Reanimación, UCI, área quirúrgica, Urgencias y área de Radiología Intervencionista (2 rondas). Las rondas de seguridad constituyen un espacio de comunicación entre la dirección del centro, las unidades clínicas y la unidad de calidad, con el fin de intercambiar información relativa a la seguridad del paciente. El objetivo es identificar escenarios de riesgo, fallos en el sistema que favorezcan el incremento del riesgo, así como de acciones que los eviten o minimicen.

Cada año se elabora un plan de rondas de seguridad, que contribuye a sensibilizar y consolidar la cultura de seguridad en el hospital.

SERVICIO DE MEDICINA PREVENTIVA

Recomendaciones en caso de ola de calor

Servicio de Medicina Preventiva 2018

El exceso de calor puede producir efectos perjudiciales para la salud especialmente en personas mayores, enfermos crónicos o niños. Estos son algunas recomendaciones útiles para protegerse del calor:

- Beba con frecuencia bastante agua, zumos de frutas, refrescos o bebidas isotónicas (al menos 2 litros diarios) aunque no sienta sed.
- No abuse de bebidas con alcohol, mucha cafeína o muy azucaradas pues pueden hacerle perder más líquido corporal.
- Haga comidas ligeras y que ayuden a reponer las sales minerales perdidas con el sudor (gazpachos ligeros, ensaladas frías, verduras, etc.) y evite comidas copiosas y calientes.
- Protéjase del sol y evite salir a la calle en las horas más calurosas del día.
- En casas baje las persianas y los toldos de las fachadas expuestas al sol.
- Permanezca durante el mayor tiempo posible en los lugares más frescos, a la sombra o climatizados y refréscuese siempre que lo necesite.
- No se esfuerce demasiado cuando esté haciendo mucho calor y no realice deportes al aire libre en las horas más calurosas (de 12.00 a 17.00 horas).
- Utilice ropa ligera de colores claros y que deje transpirar, y en el exterior cúbrase la cabeza con un sombrero o gorra.
- Nunca deje a nadie, sobre todo niños pequeños, ancianos o enfermos crónicos, en un vehículo expuesto al sol en verano.
- En caso de que esté tomando algún medicamento, o si nota síntomas no habituales o que le hagan preocuparse, consulte a los profesionales sanitarios que le atienden habitualmente para valorar si es necesario modificar su tratamiento.
- Si se nota indispuesto por el calor pida ayuda a un pariente o a un vecino. Si no tiene a nadie cercano, llame a los Servicios Sociales de su Ayuntamiento.
- Infórmese del estado de salud de las personas vecinas que viven solas y ayúdeles, poniéndoles en contacto con los Servicios Sociales de su localidad.
- El riesgo más grave es el GOLPE DE CALOR pero existen otras situaciones de agotamiento por calor y/o aparición de calambres que requieren también de cuidados de rehidratación. Si tiene una gran sudoración junto con sensación de debilidad o mareo, o si aparecen calambres musculares, dolor de cabeza, náuseas, etc.), debe cesar toda actividad, beber líquidos y refrescar el cuerpo.
- Y si los síntomas se agravan, consultar con su Centro de Salud o llamar al 112.

Aislamientos: precauciones adicionales en el Hospital Universitario de la Princesa. Informe 2017

A HERNÁNDEZ-ACEITUNO, M RUIZ-ALVAREZ, H SANDOVAL-INSAUSTI, A FIGUEROLA-TEJERINA.

Unidad de Vigilancia Epidemiológica. Servicio de Medicina Preventiva.

Hospital Universitario de La Princesa

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

La necesidad de adoptar precauciones adicionales en el hospital se deriva 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 debe a infecciones o colonizaciones por bacterias multirresistentes (BMR). Las BMR son aquellas resistentes a dos o más grupos de antimicrobianos de los que se usan en su tratamiento habitual.

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

- Se asocian a un incremento de la mortalidad (consecuencia de la limitación de las alternativas tera-

péuticas, no a una mayor virulencia de los patógenos).

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

La vigilancia y la prevención de las infecciones deben constituir una prio-

ridad para los profesionales sanitarios, enmarcada en las estrategias de seguridad del paciente. En el Hospital Universitario de La Princesa este trabajo se lleva a cabo mediante el sistema de alertas de microorganismos multi-resistentes, del Servicio de Microbiología, el cual se coordina a través a Nostradamus-Hygeia con un sistema de vigilancia y control de los aislamientos hospitalarios, del Servicio de Medicina Preventiva, cuyos objetivos son los siguientes:

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 relevantes 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.

A continuación se presentan los resultados del año 2017, globales y por microorganismo, del sistema de vigilancia y control de la infección del Servicio de Medicina Preventiva, así como su evolución desde 2011.

Incidencia de casos

Durante el año 2017 el Servicio de Medicina Preventiva realizó 851 aislamientos hospitalarios. La incidencia acumulada ha sido de 5,4% y la densidad de incidencia de 6,8‰ pacientes-día de estancia (Figura 1).

Se observa una tendencia ascendente a lo largo de los años del estudio que ha resultado ser estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Por el contrario, el porcentaje de infecciones, que mo-

tivaron el aislamiento, de origen nosocomial ha permanecido constante a lo largo del estudio ($p > 0,05$). Por lo que se puede afirmar que el aumento en la incidencia de pacientes aislados es consecuencia del incremento de casos de origen no nosocomial (Figura 2).

Al analizar las diferentes variables relacionadas con el origen nosocomial de la primera infección o colonización motivo del aislamiento se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de servicio (UCI/REA, Quirúrgicos o Médicos), la estancia previa en UCI, la cirugía previa y la presencia de enfermedad renal crónica, neoplasia o diabetes mellitus.

Características de los casos

En 2017 el 21% del total de los pacientes con precauciones adicionales estaban diagnosticados de enfermedad renal crónica, el 26% de neoplasia, el 16% de EPOC, el 24% de diabetes mellitus y en el 21% su estado era de inmunosupresión.

El 3% presentaron antecedente de ingreso en UCI en el episodio actual de hospitalización y el 5% de cirugía previa durante el episodio actual de hospitalización. En el momento del aislamiento, el 75% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 16% en servicios quirúrgicos y el 8,3% en UCI/REA. En la Figura 3 se observa la evolución de esta distribución.

Los servicios con mayor carga de aislamientos en 2017 han sido: Medicina Interna (34%) y Neumología (13%), seguido de Hematología (8%), Cuidados Intensivos (6%) y Urología (6%).

Características de los aislamientos

En 2017, el 67% de los aislamientos fueron de contacto, 0,6% aéreos por *Mycobacterium tuberculosis*, 0,1% aéreo y contacto por Varicela-zoster, 0,4% aislamientos de gotitas por meningitis meningocócica y el 32% aislamiento de gotitas + contacto por Gripe o VRS (Figura 4).

Los patógenos más frecuentemente detectados en el primer cultivo motivo del aislamiento fueron: las enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEE) y Carbapenemasas (ECP) con 316 casos (37%), seguidas de Gripe con 239 casos (28%), *Clostridium difficile* (CD) con 105 casos (12%), *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM) con 72 casos (8,5%) y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (PAR) con 56 casos (6,6%).

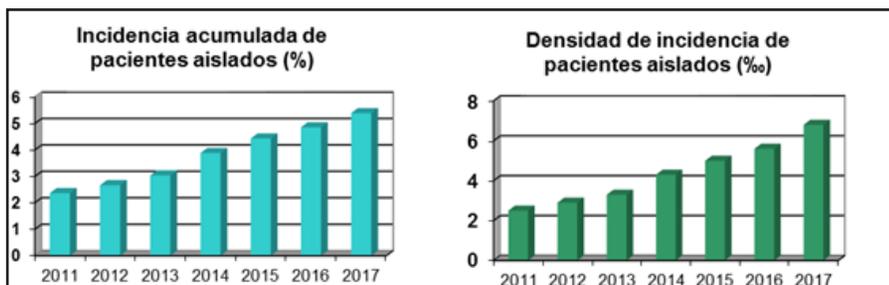


Figura 1. Incidencia acumulada y densidad de incidencia de pacientes aislados

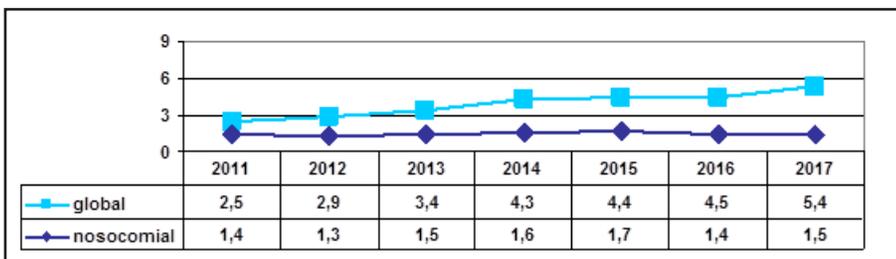


Figura 2. Evolución de la incidencia de pacientes en aislamiento hospitalario

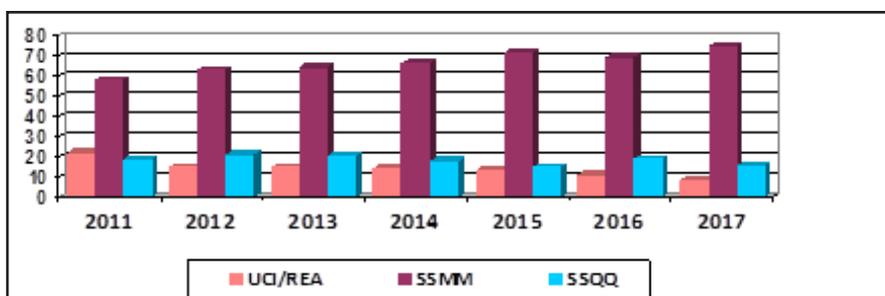


Figura 3. Tipo de servicios con pacientes en aislamiento

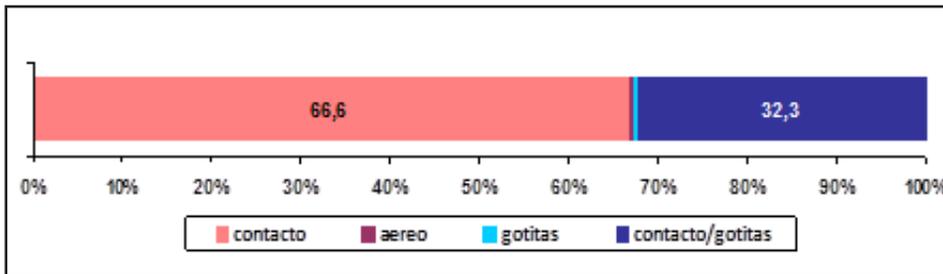


Figura 4. Tipo de aislamiento en 2017

La duración media de las precauciones adicionales ha sido de 7,4 días (DE 7,6) con una mediana de 5 días. Aunque la duración media ha disminuido con respecto al último año (8,7 días en 2016 y 11,7 en el 2015), no se observan diferencias estadísticamente significativas.

El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue la negativización de los cultivos en el 39% de los casos, el alta hospitalaria en el 51% y por exitus en el 10%, porcentajes similares a años anteriores.

En 2017, las muestras donde se detectaron con mayor frecuencia estos microorganismos han sido las nasofaríngeas (34%) seguidas de las urinarias (22%). En la **Figura 5** se presenta la distribución del primer cultivo motivo del aislamiento.

Se han observado diferencias estadísticamente significativas entre infec-

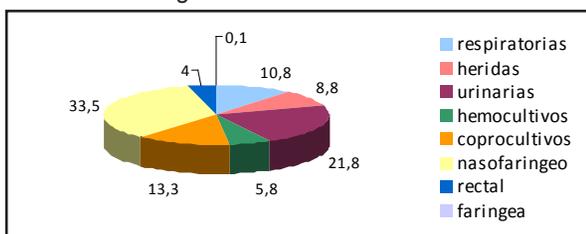


Figura 5. Distribución de las muestras positivas en 2017

ción y colonización en los pacientes con neoplasia o diabetes mellitus y también según el microorganismo. El 50% de los aislamientos por *Stenotrophomonas maltophilia* resistentes a cotrimoxazol no desarrollaron infección (fueron colonizaciones), el 9% de los aislamientos por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes y el 8% de las enterobacterias portadoras de BLEE o ECP.

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

En 2017 se identificaron y aislaron a 72 pacientes con cultivos positivos a SARM, lo que supone una incidencia

de 0,46% y una densidad de incidencia de 0,60‰, algo inferior a los últimos años pero sin ser esta diferencia estadísticamente significativa (**Figura 6**).

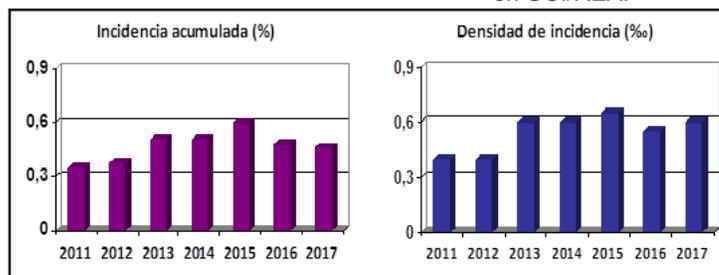


Figura 6. Incidencia acumulada y densidad de incidencia de pacientes aislados de SARM

El 30% de los pacientes positivos estaban diagnosticados de EPOC, el 28% de diabetes mellitus, el 25% de enfermedad renal crónica, el 19% presentaban neoplasia y el 15% estaban en situación de inmunosupresión.

El 3% presentaron antecedente de ingreso en UCI en el episodio actual de hospitalización y el 13% de cirugía previa durante el episodio actual de hospitalización. En el momento del aislamiento el 64% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 19% en servicios quirúrgicos y el 17% en UCI/REA.

Las infecciones más frecuentes por SARM en 2017 han sido las respiratorias (46%), seguidas de las infecciones de piel y partes blandas (32%). El 24% de los pacientes presentaron una infección nosocomial, pero no se encontró ningún factor asociado a la aparición de la infección por SARM en pacientes ingresados en el hospital.

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

En 2017 se identificaron y aislaron a 56 pacientes ingresados con cultivos positivos a PAR, lo que supone una in-

cidencia de 0,36% y una densidad de incidencia de 0,40‰ pacientes-día de estancia. En la **Figura 7** se observa un descenso, tanto en la incidencia como en la densidad de incidencia, de aislamientos por PAR desde el año 2013.

El 34% de los casos estaban diagnosticados de neoplasia, el 21% de diabetes mellitus, el 16% de EPOC y el 11% de enfermedad renal crónica. El 4% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 7% de cirugía previa en el episodio actual de hospitalización. En el momento del aislamiento el 73% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 16% en servicios quirúrgicos y el 11% en UCI/REA.

Las localizaciones con PAR más frecuentes en 2017 han sido las respiratorias (38%), seguidas de las heridas (23%). El 39% de los pacientes con cultivos positivos a PAR en

2017 han sido nosocomiales, siendo infecciones en el 77% de los casos y sólo colonizaciones en el 23%.

Se aislaron 11 pacientes colonizados por PAR en tracto gastrointestinal sin infección clínica, identificados mediante coprocultivo y/o exudado rectal, lo que supone el 20% del total de aislamientos por PAR en 2017 (14% en 2016, 24% en 2015, 6% en 2014, 11% en 2013).

Aislamientos por enterobacterias multirresistentes (BLEE/EPC)

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 2017, se identificaron y aislaron 316 pacientes ingresados con cultivos positivos para enterobacterias productoras de BLEE y/o EPC, lo que supone una incidencia de 2% y una densidad de incidencia de 2,5‰ pacientes-día de estancia. No están incluidos aquellos pacientes con colonización rectal por *E. coli* BLEE detectados, pero que no son aislados.

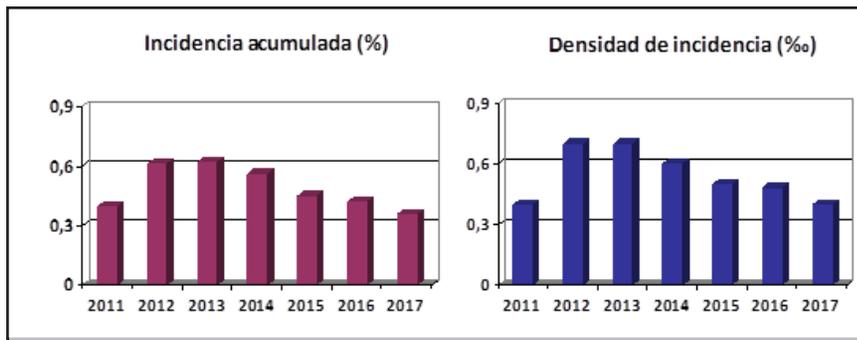


Figura 7. Incidencia acumulada y densidad de incidencia de pacientes aislados de PAR

El 34% estaban diagnosticados de neoplasia, el 25% de diabetes mellitus, el 25% de enfermedad renal crónica, el 21% presentaban inmunosupresión y el 10% EPOC. El 4% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 7% de cirugía previa en el episodio actual de hospitalización. En el momento del aislamiento, el 65% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 25% en servicios quirúrgicos y el 9% en UCI/REA.

El 34% de los pacientes con cultivos positivos a enterobacterias BLEE/EPC en 2017 han sido nosocomiales. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el origen nosocomial y el servicio donde se encontraba ingresado el paciente, la cirugía previa, el diagnóstico de neoplasia y de diabetes mellitus.

El porcentaje de infecciones fue del 92% de todos los casos y los pacientes aislados con cultivos positivos pero sin clínica del 8% (colonizaciones). Al analizar las diferencias entre los pacientes infectados y los sólo colonizados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el servicio donde estaban ingresados, ya que en la UCI se realiza búsqueda activa de colonización al ingreso de los pacientes de alto riesgo (Proyecto Resistencia Zero).

Las localizaciones con enterobacterias BLEE/EPC más frecuentes en 2017 han sido las infecciones urinarias

(54%), seguidas de las bacteriemias (13%). Los microorganismos portadores de BLEE y/o de EPC fueron *Klebsiella* (57%), *E.coli* (34%), *Enterobacter* (8%) y *Proteus* (1%) y la distribución de las enzimas que les confiere su resistencia a los antibióticos se observa en la **Figura 8**. Aquellos microorganismos que presentan BLEE y EPC se encuentran incluidos en el grupo EPC.

Aislamientos por enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEE)

En 2017 se identificaron y aislaron a 122 pacientes con cultivos positivos a BLEE, lo que supone una incidencia de 0,8% y una densidad de incidencia de 1‰ pacientes-día de estancia (**Figura 9**).

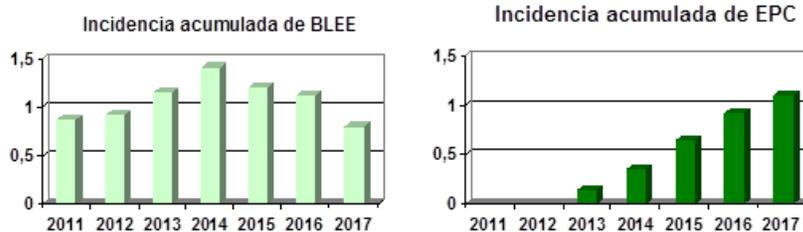


Figura 9. Incidencia de pacientes aislados por BLEE y por EPC

El 51% de las enterobacterias productoras de betalactamasas fueron *Klebsiella pneumoniae*, el 42% *Escherichia coli*, 6% *Enterobacter* y 2% *Proteus*. Las colonizaciones rectales por *E.coli*

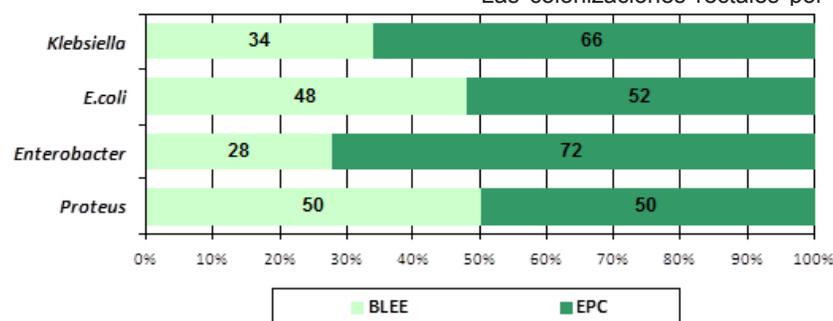


Figura 8. Porcentaje de portadores de BLEE o EPC según enterobacteria

BLEE no están incluidas en este estudio porque no son motivo de aislamiento hospitalario.

El 26% de las infecciones por BLEE han sido nosocomiales en 2017. El porcentaje de nosocomiales va disminuyendo progresivamente a lo largo de los años (26% en 2016, 28% en 2015, 32% en 2014, 41% en 2013).

El 27% de los pacientes con BLEE presentaban neoplasia, el 25% inmunosupresión, el 24% de diabetes mellitus, el 22% enfermedad renal crónica y el 9% de EPOC. El 3% tenían antecedente de ingreso en UCI y el 7% de cirugía previa en el episodio actual de hospitalización.

En el momento del aislamiento, el 72% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 20% en servicios quirúrgicos y el 7% en UCI/REA. Las infecciones más frecuentes por BLEE han sido las urinarias (59%), seguidas de las heridas (14%).

Aislamientos por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC)

En junio de 2013 se aisló por primera vez una enterobacteria portadora de carbapenemasa en nuestro hospital. En 2017 identificamos y aislamos a 140

pacientes ingresados con cultivos positivos para EPC, lo que supone una incidencia

de 0,9% y una densidad de incidencia de 1‰ pacientes-día de estancia; y los que tienen BLEE y EPC (54 pacientes) 1,1% y 1,4‰. (Figura 9).

El 56% de las enterobacterias productoras de carbapenemasas fueron *Klebsiella pneumoniae*, el 33% *Escherichia coli*, 10% *Enterobacter* y 1% *Proteus*. El 34% de las infecciones por EPC en 2017 han sido nosocomiales, alcanzando el 38% si incluimos los que presentan ambas resistencias.

El 36% de los pacientes con EPC presentaban neoplasia, el 27% enfermedad renal crónica, el 26% diabetes mellitus, el 15% inmunosupresión y el 9% de EPOC. El 5% tenían antecedente de ingreso en UCI y el 6% de cirugía

previa en el episodio actual de hospitalización.

En el momento del aislamiento, el 61% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 29% en servicios quirúrgicos y el 10% en UCI/REA. Las infecciones más frecuentes por EPC en 2017 han sido las urinarias (49%), seguidas de las heridas (11%).

Aislamientos por *Clostridium difficile* (CD)

En 2017 se identificaron y aislaron a 105 pacientes con cultivos positivos a CD, lo que supone una incidencia de 0,7% y una densidad de incidencia de 0,8‰, cifras superiores a años anteriores (Figura 10).

En el momento del aislamiento, el 79% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos, el 13% en servicios quirúrgicos y el 7% en UCI/REA.

El 5% presentaron antecedente de ingreso en UCI y el 6% de cirugía previa en el episodio actual de hospitalización. El 19% estaban diagnosticados de enfermedad renal crónica, el 27% de neoplasia, el 11% de EPOC, el 17% de diabetes mellitus y un 23% estaban en estado de inmunosupresión.

El 43% de los casos fueron nosocomiales. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos nosocomiales del resto, en los antecedentes de UCI o cirugía, en las comorbilidades analizadas (ERC, EPOC, DM, NEO), en el tipo de servicio de ingreso, ni en el motivo de finalización del aislamiento.

Gripe

Se identificaron y aislaron a 239 pacientes ingresados con cultivos positivos al virus de la gripe, lo que ha supuesto una incidencia del 1,5% de todos los ingresos hospitalarios de 2017.

El 25% estaban diagnosticados de diabetes mellitus, el 18% de enfermedad renal crónica, el 18% de EPOC, el 17% de neoplasia, y un 20% estaban

patógenos que precisan aislamiento hospitalario.

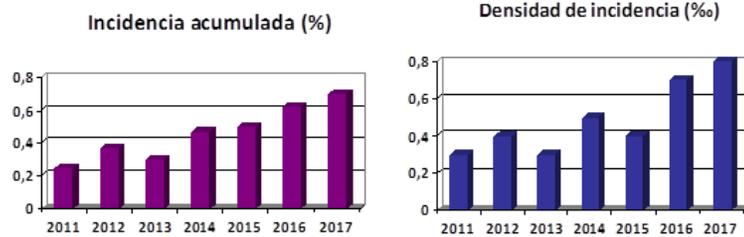


Figura 10. Porcentaje de portadores de BLEE o EPC según enterobacteria

en estado de inmunosupresión.

El 17% de los casos fueron nosocomiales. Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos nosocomiales, frente al resto, en los pacientes con EPOC.

El 87% ingresaron en servicios médicos, el 4% en UCI/REA y un 7% se encontraban en servicios quirúrgicos. La duración media del aislamiento fue de 4 días (DE 2) con una mediana de 4 días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue en el 58% de los casos el fin del periodo de contagiosidad, el alta hospitalaria en el 40% y el exitus en un 2%.

Conclusiones

1. En el Hospital Universitario de La Princesa, como consecuencia de las mejoras implementadas en el sistema de vigilancia y los sistemas de alertas microbiológicas en Nostradamus-Hygeia, se observa que la incidencia de aislamientos por infecciones o colonizaciones de origen nosocomial ha permanecido constante a lo largo de los últimos años, mientras se ha producido un importante incremento en la detección de pacientes que ingresan con

2. Durante 2017, los patógenos que más frecuentemente han sido motivo de aislamiento hospitalario fueron: las enterobacterias productoras de betalactamasas y carbapenemasas, seguidas del virus de la gripe, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes.
3. En el momento del aislamiento hospitalario, los pacientes se encontraban ingresados mayoritariamente en servicios médicos, siendo Medicina Interna y Neumología los servicios donde se observa una mayor carga de aislamientos.
4. En 2017, la duración media de las precauciones adicionales ha sido de 7 días. El motivo de finalización del aislamiento fue la negativización de los cultivos en el 39% de los casos, el alta hospitalaria en el 51% y por exitus en el 10%.
5. Se puede 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.

REFERENCIAS

1. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings, 2007. Disponible en: www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.
2. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, 2006. Disponible en: www.cdc.gov/drugresistance/healthcare.
3. Eliecer M, Domínguez MA, Ezepeleta C, Padilla B, Ramírez E, Martínez L. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(4):202-229.
4. Guía de Buenas Prácticas. Prevención y Control de la Infección Nosocomial. Dirección General de Calidad, Acreditación, Evaluación e Inspección. Comunidad de Madrid. 2007. Disponible en: www.saludpreventiva.com/web/index.php.
5. Pittet et al Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. Disponible en: www.infection.thelancet.com.
6. Hernández. NTP_700: Precauciones para el control de las infecciones en centros sanitarios. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo. Disponible en: www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/ntp_700.pdf.

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Nueva Guía de Práctica Clínica: disminución en la prescripción de benzodiazepinas

María José HERNÁNDEZ MARTÍNEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital universitario de la Princesa

Nuevas pautas para la deshabitua- ción de benzodiazepinas

Dr. Pottie y sus colaboradores han desarrollado una nueva guía de práctica clínica que pretende ayudar a los médicos a interrumpir de forma segura los agonistas del receptor benzodiazepínico, incluyendo benzodiazepinas, zopiclona y zolpidem, en pacientes adultos.

Se enfoca en adultos mayores de 18 años, especialmente de 65 años en adelante, que reciben una benzodiazepina o derivado de la misma para tratar el insomnio ya sea primario o asociado con comorbilidades subyacentes.

Durante el proceso de desarrollo de la deshabitua-
ción del fármaco, la revisión de la evidencia no identificó daños sustanciales en adultos. Algunos autores calificaron la deshabitua-
ción gradual de dosis en ancianos como "difícil". Por el contrario, en adultos más jóvenes como más sencillo debido al menor riesgo de efectos adversos asociados con el uso prolongado de estos medicamentos en esta población.

Según las recomendaciones de la guía, los médicos deben disminuir lentamente los agonistas de receptores benzodiazepínicos en todos los pacientes mayores de 65 años, independientemente de la duración del tratamiento, así como en aquellos de 18 a 64 años que hayan usado estos fármacos durante un periodo más prologando de 4 semanas.

Sin embargo, algunos autores enfati-

zan que estas recomendaciones no se aplican a pacientes con otros trastornos del sueño que no sean insomnio, como ansiedad o depresión u otras condiciones de salud física o mental que puedan causar o agravar el insomnio.

No hay información sobre cómo reducir las dosis, pero el algoritmo ayuda con el manejo

Los autores sugieren que los médicos deberían ofrecer una estrategia de retirada de benzodiazepinas a todos los pacientes.

Sin embargo, dicen que su revisión no identificó estudios que compararan los diferentes enfoques de disminución progresiva. Recomiendan que los médicos consideren utilizar una tasa de disminución más lenta (potencialmente durante varios meses) en pacientes que tienen un mayor riesgo de recaída, incluidos aquellos con antecedentes de angustia psicológica o uso a largo plazo.

Durante la fase de disminución progresiva, el algoritmo indica la necesidad de supervisar a los pacientes cada 1 a 2 semanas para observar los beneficios esperados (incluyendo mejoras en la cognición, estado de alerta, sedación diurna y la incidencia de caídas) y síntomas de abstinencia (incluyendo insomnio, ansiedad, irritabilidad, sudoración y síntomas gastrointestinales). Los autores también sugieren que los médicos consideren el uso de terapia conductual para ayudar a los pacientes con insomnio.

De hecho, su revisión sistemática mostró que el uso de la terapia cognitivo-conductual en combinación con la reducción progresiva de los agonistas del receptor benzodiazepínico mejora las tasas de interrupción en comparación con aquellos sin la terapia.

Debido a que los pacientes y sus familias juegan un rol central en la decisión de continuar, disminuir o suspender los agonistas del receptor benzodiazepínico, el Dr. Pottie y sus colaboradores ha desarrollado una guía de información para ayudar a los médicos. Tales estrategias de participación (destinadas a educar a los pacientes con respecto al uso de los agonistas del receptor benzodiazepínico e involucrarlas en los planes de disminución progresiva) se han empleado con éxito como parte de las intervenciones para disminuir el uso de estos medicamentos.

Aunque los autores creen que esta nueva guía ayudará a los médicos a iniciar las discusiones sobre dejar de prescribir los agonistas del receptor benzodiazepínico, reconocen que aún existen brechas con respecto a esta estrategia.

El equipo de desarrollo de la guía proporcionará actualizaciones de manera rutinaria a medida que surjan y nuevas pruebas que podrían cambiar las recomendaciones, además la evaluación prospectiva de los efectos de este y otras guías para disminuir las prescripciones serán parte de una estrategia de investigación en el futuro.

REFERENCIAS

- Deprescribing Benzodiazepines: New Primary Care Guidelines. Issued Medscape May 15, 2018. Disponible en: https://www.medscape.com/viewarticle/896683_print
- Guía de práctica clínica: <http://www.open-pharmacy-research.ca/research-projects/emerging-services/deprescribing-guidelines/>
- Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, Welch V, Holbrook A, Boyd C, Swenson R, Ma A, Farrell B. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2018 May;64(5):339-351. Disponible en: <http://www.cfp.ca/content/64/5/339>



"La utilización de biosimilares contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario público".

FARMACOVIGILANCIA

Retinoides (acitretina, alitretinoína, isotretinoína): actualización de las medidas para evitar la exposición durante el embarazo y de las advertencias sobre efectos neuropsiquiátricos

Nota de la AEMPS publicada con fecha 5 de marzo de 2018

Referencia: MUH (FV), 6/2018

Tras la revisión de la información disponible sobre el riesgo de malformaciones congénitas y los datos de sus programas de prevención de embarazos establecidos en los países de la UE, así como de la información sobre el riesgo de trastornos neuropsiquiátricos, el PRAC ha recomendado modificar y armonizar estos programas en la UE y actualizar la información de los trastornos neuropsiquiátricos en la ficha técnica y prospecto de los retinoides administrados por vía oral.

Para los retinoides tópicos se ha concluido que no tienen asociados estos riesgos, no obstante, se recomienda no utilizarlos durante el embarazo, ni en mujeres que estén planificando un embarazo.

La AEMPS recomienda a los profesionales seguir estrictamente las condiciones de uso que recogerán las fichas técnicas de estos medicamentos y extremar las precauciones para evitar la exposición a los mismos durante el embarazo.

Los retinoides, derivados de la vitamina A, están indicados fundamentalmente en el tratamiento de distintas patologías de tipo dermatológico. En España se encuentran comercializados diversos medicamentos de administración oral que contienen acitretina, alitretinoína e isotretinoína (1) y de administración tópica con tazaroteno (2).

Tanto el riesgo de malformaciones congénitas asociado al uso de retinoides orales como el de efectos neuropsiquiátricos (p. ej. depresión, ansiedad, cambios de humor o de comportamiento) se describen en las fichas técnicas y prospectos de estos medicamentos. No obstante, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado recientemente una revisión de la información actualmente disponible sobre estos riesgos.

El motivo de esta revisión ha sido la necesidad de evaluar: las posibles mejoras en las medidas de minimización de riesgos relacionadas con la teratogenicidad de los retinoides orales y su armonización en los países de la UE, si el riesgo de malformaciones congénitas se asocia también al uso de retinoides administrados por vía tópica, así como la información actual disponible sobre los efectos neuropsiquiátricos que pueden asociarse al uso de retinoides.

Las conclusiones y recomendaciones del PRAC han sido las siguientes:

- ▶ Respecto al riesgo de malformaciones congénitas:
- Los retinoides orales no se deben

utilizar durante el embarazo. Tampoco se deben utilizar en mujeres con capacidad de gestación excepto que se cumplan todas las condiciones del plan de prevención de embarazos (PPE) para estos medicamentos (en España acitretina, alitretinoína e isotretinoína).

- El PPE para estos medicamentos incluye el asesoramiento de las mujeres en cuanto a los riesgos de su uso durante el embarazo, requerimiento del uso de métodos anticonceptivos durante todo el tratamiento (se recomienda al menos un método no dependiente de administración por la usuaria) y posteriormente según las características de cada fármaco, así como la comprobación periódica (idealmente de forma mensual) de la ausencia de embarazo durante el tratamiento en las mujeres con capacidad de gestación. Por último, la firma por las pacientes y el médico de un documento sobre reconocimiento del riesgo.
- Para facilitar esta labor a los profesionales sanitarios, el PRAC ha recomendado elaborar materiales de prevención de riesgos, simplificando los actualmente existentes y aplicables en todos los países de la UE. Estos materiales consistirán en lista/documento de comprobación para profesionales sanitarios, tarjeta de información para las pacientes y documento anual de reconocimiento del riesgo. Adicionalmente se incluirá una advertencia en el exterior de los envases de estos medicamentos.

- Para bexaroteno y tretinoína, ambos de administración oral, no se considera necesario establecer un PPE específico dado que tienen indicaciones diferentes (trastornos linfoproliferativos) y se utilizan en grupos de pacientes diferentes, fundamentalmente en el ámbito hospitalario.
- Para retinoides aplicados por vía tópica, se ha concluido que su absorción sistémica es prácticamente nula y no se considera que esta forma de administración se asocie con riesgo teratogénico. No obstante, su aplicación excesiva podría aumentar dicha absorción, por lo que, como medida de precaución, el PRAC ha recomendado que no se deben utilizar en el embarazo ni en mujeres que estén planificando un embarazo.
- ▶ Respecto al riesgo de trastornos neuropsiquiátricos:
- Los datos procedentes de algunos estudios presentan limitaciones y no permiten establecer una relación clara con el uso de retinoides orales. No obstante, en base a los casos notificados y considerando que los pacientes con patología dermatológica severa pueden ser más vulnerables a la aparición de alteraciones neuropsiquiátricas, se recomienda a los profesionales y pacientes y/o sus cuidadores que estén atentos a la aparición de signos y síntomas de alteraciones neuropsiquiátricas durante el tratamiento (p. ej. cambios de humor o de comportamiento).

El PRAC ha recomendado actualizar esta información en las fichas técnicas y prospectos de los retinoides orales y ha considerado que los retinoides de administración tópica no se asocian con estos efectos.

Estas recomendaciones deberán ser ratificadas por el Comité de Evaluación de Medicamentos (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Tomando como base estas conclusiones, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- ▶ **Extremar las precauciones para evitar la exposición de retinoides durante el embarazo, cumpliendo estrictamente las condiciones de uso autorizadas, establecidas en las fichas técnicas de estos medicamentos. En particular:**
- **Establecer el tratamiento con retinoides orales solo en el caso de que se considere absolutamente necesario.**
- **Informar detalladamente a las mujeres con capacidad de gesta-**

ción y/o a sus cuidadores sobre el riesgo de malformaciones congénitas y aborto espontáneo asociado a estos medicamentos, así como las medidas preventivas que se deben adoptar durante el tratamiento y posteriormente.

- **Asegurar el uso de métodos anticonceptivos por las pacientes con capacidad de gestación, tanto desde el inicio del tratamiento como a lo largo del mismo y durante un periodo tras su finalización que depende del medicamento utilizado (hasta un mes después para alitretinoína e isotretinoína y tres años para acitretina).**
- **Realizar controles periódicos para comprobar la ausencia de embarazo antes, durante y posteriormente al tratamiento (idealmente mensualmente durante el tratamiento y un mes después de finalizarlo, en el caso de acitretina se recomienda cada 1 a 3 meses durante los tres años posteriores).**
- ▶ **Vigilar la posible aparición en los pacientes en tratamiento de**

síntomas o signos de alteraciones neuropsiquiátricas como cambios de humor o de comportamiento, en particular en pacientes con antecedentes de depresión. Informar a los pacientes y a sus familiares o cuidadores sobre la posible aparición de estas alteraciones y que acudan al médico en el caso de estos síntomas apareciesen.

1. Retinoides orales comercializados en España: acitretina (Neotigason®, acitretina IFC®), alitretinoína (Toctino®), bexatoto (Targetin®), isotretinoína (Acnemin®, Dercutane®, Flexresan®, Isdiben®, Isoacne®, Mayesta®), tretinoína (Vesanoid®). Bexaroteno y tretinoína no se utilizan actualmente en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

2. Retinoides tópicos comercializados en España: adapaleno (Differine®, Epiduo®, Tactuoben®), isotretinoína (Isotrex®), tazaroteno (Zorac®), tretinoína (Neocare®, Retirides®, Treclinac®). Tazaroteno es el único principio activo con consumo en el SNS.

Dolutegravir (▼ Tivicay®, ▼ Triumeq®) y riesgo de defectos del tubo neural: como medida de precaución, se recomienda evitar el embarazo en mujeres en tratamiento

Nota de la AEMPS publicada con fecha 23 de mayo de 2018

Referencia: MUH (FV), 8/2018

Los resultados preliminares de un estudio observacional muestran un incremento de riesgo de defectos del tubo neural en niños nacidos de madres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción.

Dolutegravir es un fármaco antiretroviral disponible en España con los nombres comerciales de Tivicay (monofármaco) y Triumeq (asociación con abacavir y lamivudina), indicado en el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (consultar de la ficha técnica de Tivicay y Triumeq para una información detallada en la página web: <https://cima.aemps.es/>).

Los resultados preliminares de un estudio observacional (estudio Tsepamo) indican un incremento de riesgo de defectos del tubo neural en niños nacidos de madres tratadas con dolutegravir en el momento de la concepción.

Concretamente, estos resultados muestran 4 casos de defectos del tubo neural entre 426 niños cuyas madres estaban tratadas con dolutegravir en el momento de la concepción. Esto supone una incidencia de defectos del tubo neural de aproximadamente el 0,9% (4/426) en comparación con el 0,1% (14/11.173) en niños cuyas madres estaban tratadas con otros antiretrovirales. No se han observado casos en niños cuyas madres iniciaron el tratamiento con dolutegravir durante el embarazo (0/2.749). Los resultados finales del estudio estarán disponibles aproximadamente en un año.

Los estudios de toxicología reproductiva no han mostrado ningún ha-

llazgo relevante. Del mismo modo, otros datos sobre el uso de dolutegravir durante el embarazo, incluidos los datos de los registros de tratamiento antiretroviral en pacientes embarazada, ensayos clínicos y datos poscomercialización no han indicado un riesgo de defectos del tubo neural. Se está llevando a cabo una evaluación detallada de todos los datos disponibles sobre este asunto.

Mientras se analizan con detalle todos los datos disponibles, se recomienda a los profesionales sanitarios como medida de precaución:

- En mujeres con capacidad de gestación, debe descartarse la presencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir.
- Las mujeres con capacidad de gestación deben evitar el embarazo durante el tratamiento mediante el uso de métodos anticonceptivos eficaces.
- No utilizar dolutegravir en mujeres que estén planeando quedarse embarazadas.
- En caso de que se confirme un embarazo durante el primer trimestre, se debe advertir a la mujer que no interrumpa el tratamiento y que acuda a la consulta. Se recomienda cambiar dolutegravir por otra alternativa terapéutica siempre que sea posible.

La información disponible sobre este asunto está siendo evaluada por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos

(EMA) i, la AEMPS informará de las conclusiones y recomendaciones una vez finalizada dicha evaluación.

Finalmente se recuerda la importan-

cia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaram.es.

Bendamustina: aumento de la mortalidad observado en estudios clínicos recientes

La bendamustina está indicada en:

- Tratamiento de primera línea en leucemia linfocítica crónica (estadio B o C de Binet) en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con fludarabina.
- Tratamiento en monoterapia en pacientes con linfomas indolentes no-Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab.
- Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a un autotrasplante de células progenitoras y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de talidomida o bortezomib.

En estudios clínicos recientes, se ha observado un aumento de la mortalidad al utilizar bendamustina en tratamientos de combinación no aprobados o fuera de las indicaciones autorizadas del producto. Los casos con desenlace mortal fueron debidos principalmente a infecciones (oportunistas), aunque también se notificaron casos fatales derivados de la toxicidad cardíaca, neurológica y respiratoria del medicamento.

Bendamustina se asoció a un aumento de la mortalidad y a un perfil de seguridad desfavorable en el estudio BRIGHT, en el que se comparaba bendamustina en combinación con rituximab, con el régimen estándar de rituximab-quimioterapia (rituximab más ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) o rituximab más ciclofosfamida, vincristina y prednisona (R-CVP)), en el tratamiento de primera línea del linfoma no Hodgkin indolente o linfoma de células del manto.

En la misma línea, en un reciente ensayo clínico que investigó la eficacia y la seguridad en linfoma folicular no tratado previamente, la combinación de bendamustina con obinutuzumab o rituximab se asoció a una alta tasa de mortalidad: 5,6% (19 pacientes) en obinutuzumab-bendamustina y 4,4% (15 pacientes) en rituximab-bendamustina, frente a 1,6-2% en ciclofosfamida-doxorubicina-vincristina-prednisona (CHOP)-rituximab, CHOP-obinutuzumab, ciclofosfamida-vincristina-prednisona (CVP)-rituximab y CVP-obinutuzumab (estudio GALLIUM).

Por otra parte, el año pasado se notificó un aumento de la mortalidad en estudios clínicos que investigaban el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma no Hodgkin indolente con la combinación de bendamustina-rituximab-idelalisib, indicaciones no aprobadas en la ficha técnica.

Adicionalmente, en un reciente análisis de seguridad de los datos post-comercialización se detectó un aumento de la frecuencia de aparición de infecciones oportunistas tras el tratamiento con bendamustina. La revisión también destacó el potencial de desarrollo de linfocitopenia (<600 células/ μ l) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (linfocitos T colaboradores) (<200 células/ μ l), en especial cuando bendamustina se combinó con rituximab.

En total, tras la revisión realizada, se han identificado 245 casos de infección por citomegalovirus (CMV) (5% mortales), 206 casos de infección por el virus varicela zóster (VZV) (1% mortal), 79 casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) (42% mortales) y 42 casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) (18% mortales). En la mayoría de los casos se consideró que existía una relación causal con el tratamiento con bendamustina y en un número importante de los mismos se constató una recuperación tras la retirada de bendamustina y/o la aplicación de medidas correctoras relacionadas con la medicación.

Además, datos recientes sugieren tasas más elevadas de infecciones oportunistas en comparación con datos previos, y tasas significativamente más altas en comparación con antecedentes de incidencia en esta población. En un análisis combinado de ensayos históricos con bendamustina en monoterapia (n = 564), la frecuencia de los casos de VZV, PJP y CMV fue del 4,1%

(rango 2-15%), 0,4% (rango 0-2%); y 0,9% (rango 0-5%) respectivamente, con una muerte notificada, causada por una reactivación del CMV.

Tanto la frecuencia como el desenlace de las infecciones parecen ser muy variables y dependientes del entorno clínico. Las altas frecuencias de infecciones (oportunistas) pueden estar

relacionadas con las linfocitopenias y los recuentos bajos de células T CD4 positivas (célula T colaboradoras). En un porcentaje significativo de pacientes se han notificado linfocitopenias (<600 células/ μ l) y recuentos bajos de células T CD4 positivas (linfocitos T colaboradores) (<200 células/ μ l), durante al menos 7-9 meses tras la finalización

del tratamiento con bendamustina, en especial cuando esta se combinó con rituximab.

Por todo ello, se está revisando la ficha técnica y se están actualizando las advertencias relativas a las infecciones (oportunistas).

Mercaptopurina: infecciones y advertencias en poblaciones especiales

Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina en monoterapia o asociada a otros inmunosupresores han mostrado una mayor susceptibilidad frente a infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones graves o atípicas y reactivaciones víricas. Las patologías infecciosas y las complicaciones pueden ser más graves en estos pacientes que en pacientes que no hayan recibido el tratamiento.

Se debe determinar la exposición previa o la infección por virus de varicela zoster antes de iniciar tratamiento

y considerar la profilaxis en caso necesario. Asimismo, se recomienda la detección de la hepatitis B antes del inicio del tratamiento y en los casos que han sido confirmados como positivos mediante las pruebas serológicas considerar la administración del tratamiento profiláctico según guías locales. Se han notificado casos de sepsis neutropénica en pacientes que han recibido 6 mercaptopurina.

Adicionalmente, se incluirá en la información de producto los datos recogidos en pacientes con mutación

variante NUDT15. Estos pacientes, presentan un riesgo mayor de sufrir toxicidad grave por 6-mercaptopurina, como por ejemplo leucopenia y alopecia. Habitualmente necesitan una reducción sustancial de la dosis, especialmente los que son homocigotos para la variante NUDT15. Se puede considerar el uso de la genotipificación para detectar variantes de NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con 6-mercaptopurina. En cualquier caso, se debe realizar un seguimiento estrecho de los recuentos sanguíneos.

Epoetinas humanas: Nueva advertencia sobre reacciones adversas cutáneas graves

En España, se encuentran actualmente comercializados los siguientes medicamentos que contienen epoetinas:

- con darbepoetina alfa: Aranesp;
- con epoetina alfa: Binocrit y Eprex;
- con epoetina beta: NeoRecormon;
- con epoetina theta: Eporatio;
- con epoetina zeta: Retacrit
- y con metoxi-poli(etilenglicol)-epoetina beta: Mircera.

De acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), los Titulares de la Autorización de Comercialización (TAC) de estos medicamentos desean informarle acerca del riesgo de aparición de reacciones cutáneas graves en pacientes tratados con epoetinas.

- ▶ **Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas**

graves en pacientes tratados con epoetinas. Entre tales reacciones se incluyen casos de Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y de Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), que en ocasiones condujeron al fallecimiento del paciente.

- ▶ **Las reacciones adversas cutáneas graves son consideradas un efecto de clase de todas las epoetinas. Se ha observado una mayor gravedad de estas reacciones tras la administración de epoetinas de acción prolongada.**
- ▶ **No ha podido estimarse la frecuencia de aparición de estas reacciones cutáneas graves, pero se ha observado que ocurren en muy raras ocasiones.**
- ▶ **Los pacientes deben ser informados de los siguientes signos y síntomas de reacciones cutáneas graves cuando empiezan el tratamiento con una epoetina: erupción generalizada con enro-**

jecimiento y ampollas en la piel y la mucosa oral, ojos, nariz, garganta o zona genital, acompañados por síntomas pseudo-gripales como fiebre, cansancio y dolor muscular y articular. Esto a menudo conduce a una exfoliación y descamación de la piel afectada que adopta la apariencia de haber sufrido una quemadura grave.

- ▶ **Se debe advertir a los pacientes para que en caso de desarrollar este tipo de signos y síntomas acudan de inmediato a su médico e interrumpan el tratamiento con epoetina.**
- ▶ **Si un paciente desarrolla una reacción adversa cutánea grave como SSJ o NET que se considere relacionada con el uso de epoetinas, nunca se deberá reiniciar el tratamiento con ninguna epoetina.**

Información adicional sobre este asunto de seguridad

Se ha llevado a cabo un análisis detallado de los casos postcomercialización de reacciones adversas cutáneas graves (en particular SSJ, NET, y reacciones de vesiculación y exfoliación) que han tenido lugar en pacientes tratados con epoetinas. Para ello, se han evaluado tanto los datos procedentes de EudraVigilance (base de datos europea de notificaciones de reacciones

adversas) como los facilitados por los TAC de los medicamentos implicados.

El análisis efectuado ha revelado, que las reacciones cutáneas graves, incluyendo el SSJ y la NET, se pueden considerar un riesgo de clase para todas las epoetinas. Las reacciones más graves se notificaron con epoetinas de acción prolongada e incluían casos de retirada y re-exposición positivos.

Si bien no ha podido estimarse la frecuencia de estas reacciones cutáneas

graves, se ha observado que ocurren en muy raras ocasiones.

Las fichas técnicas y prospectos de todos los medicamentos que contienen epoetinas, incluyendo darbepoetina alfa, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina theta, epoetina zeta y metoxipolietilenglicol-epoetina beta, se ha actualizado para reflejar esta información sobre seguridad.

SEGURIDAD DEL PACIENTE

Compromiso por la calidad de las sociedades científicas en España

Estas recomendaciones se enmarcan en el proyecto Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España, coordinado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, GuíaSalud y la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

El proyecto “Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España” se inició en el mes de abril de 2013 con el objetivo principal de disminuir la utilización de intervenciones sanitarias innecesarias, entendiendo por innecesarias aquellas que no han demostrado eficacia, tienen efectividad

escasa o dudosa, no son coste-efectivas o no son prioritarias.

Se pueden consultar todas las recomendaciones de “no hacer” basadas en la evidencia científica en la página web: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sccc.htm

Sociedad Española Anatomía Patológica

RECOMIENDA

1. No interpretar los resultados de inmunohistoquímica sin tener controles internos y/o externos positivos.
2. No pedir estudios intraoperatorios si no van a suponer un cambio inmediato en la actitud quirúrgica durante la intervención.
3. No manipular ni abrir las piezas quirúrgicas sin la supervisión de un patólogo, pues se dificulta el examen adecuado de la pieza y lesiones existentes.
4. No agotar el material endoscópico en pacientes diagnosticados de patología tumoral si esa va a ser la única muestra disponible.
5. No basar el diagnóstico de linfomas en hallazgos moleculares (reordenamiento monoclonal) en ausencia de correlación clínica / histológica / inmunohistoquímica.

Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular

RECOMIENDA

1. No realizar PET-FDG como técnica de cribado poblacional del cáncer de próstata.
2. No sustituir la técnica de ganglio centinela isotópica por otras técnicas no isotópicas hasta que estas últimas alcancen el mismo nivel de seguridad diagnóstica y evidencia científica de que disponen actualmente las isotópicas.
3. No realizar gammagrafía de perfusión miocárdica (GPM) para diagnóstico de cardiopatía isquémica en pacientes asintomáticos con bajo riesgo de enfermedad, en pacientes con baja probabilidad pretest con ECG interpretable y capacidad para el ejercicio, y en pacientes para valoración preoperatoria de cirugía de bajo riesgo.
4. No realizar gammagrafía de paratiroides con SPECT-TAC para localización de adenomas paratiroides en pacientes sin diagnóstico bioquímico de hiperparatiroidismo y en pacientes no candidatos a cirugía.
5. No realizar cirugía oncológica de la mama ni del melanoma, con criterios de indicación para ganglio centinela utilizando trazadores radioactivos, si el equipo médico-quirúrgico no dispone de suficiente experiencia en el manejo de la misma.

CASOS FARMACOTERÁPICOS

Prolongación de QTc por venlafaxina

Historia clínica: Paciente de 38 años, sin antecedentes de interés, diagnosticado de síndrome depresivo y en tratamiento con venlafaxina (75 mg - 150 mg - 150 mg v.o.) y alprazolam (1-2 mg v.o. /8 h). Acude al médico de Atención Primaria tras un episodio de dolor torácico opresivo. Se le realiza electrocardiograma (ECG) en el que se aprecia taquicardia sinusal (120 lpm) con alteraciones en la repolarización. Trasladado al hospital es ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos, donde un nuevo ECG confirma taquicardia sinusal y una prolongación del espacio QT en torno a 500 ms. Se diagnostica como un Síndrome Coronario Agudo y se inicia tratamiento convencional con doble antiagregación (ácido acetilsalicílico 100 mg v.o./24 h y clopidogrel 75 mg v.o. /24 h), anticoagulación (enoxaparina 80 mg s.c./24 h) e infusión intravenosa de nitroglicerina a 10 ml/hora. Al continuar con taquicardia sinusal se inicia tratamiento con dosis bajas de betabloqueantes (atenolol 25 mg v.o./12 h). Se le realiza un estudio angiográfico coronario, descartando la existencia de enfermedad coronaria activa.

¿Qué factor puede estar produciendo estos efectos cardiovasculares?

La prolongación del intervalo QTc y la taquicardia se están produciendo por la venlafaxina. Este fármaco es un anti-depresivo que actúa inhibiendo selectivamente la recaptación de serotonina, noradrenalina y débilmente la de dopamina. Entre sus efectos adversos cardiovasculares destacan: hipertensión, vasodilatación, hipotensión postural, síncope o taquicardia, prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular (torsade de pointes) y muerte súbita.

El intervalo QT es el intervalo de tiempo comprendido entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T, representando el momento de la despolarización y repolarización ventricular. La prolongación del QTc puede tener un origen congénito (mutaciones en los genes que codifican los canales iónicos cardíacos para el sodio, calcio o potasio) o adquirido (patologías cardíacas, alteraciones hidroelectrolíticas, endocrinas, nutricionales o en la mayoría de casos, por medicamentos). Entre los medicamentos que más fre-

cuentemente producen este síndrome se encuentran los antiarrítmicos clase IA (quinidina) y clase III (amiodarona), antibióticos (macrólidos), antipsicóticos (tioridazina, olanzapina, droperidol), y antidepresivos. La mayoría de ellos producen la prolongación del intervalo QTc por bloqueo del canal de potasio (Ikr). Sin embargo, la venlafaxina la produce por un mecanismo diferente ya que bloquea de forma concentración dependiente los canales rápidos de sodio, que son los principales canales iónicos implicados en la despolarización.

¿Qué ocurrió con el paciente?

Se suspendió la venlafaxina y se le puso como tratamiento sertralina 50 mg v.o./ día, disminuyendo la dosis de nitroglicerina a 5 ml/h hasta suspenderse por completo. El paciente progresó adecuadamente y continuó en tratamiento con sertralina y atenolol, acortándose el intervalo QT y manteniendo unas frecuencias cardíacas de alrededor de 80 lpm, con evolución del ECG hacia la normalización de la repolarización.

Carmen BELMONTE

Si necesita ayuda para la notificación de reacciones adversas a medicamentos, se puede poner en contacto con el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital (Dra. Gina Paola Mejía, Dr. Daniel Romero Palacián, Dra. María José Hernández Martínez, Dra. Diana María Campodónico, Dr. Francisco Abad Santos, Dra. Dolores Ochoa Mazarro)

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

ginapaola.mejia@salud.madrid.org; danielrafael.romero@salud.madrid.org; diana.campodonico@salud.madrid.org; mhmartinez@salud.madrid.org; francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org

