

O F I L

I L A P H A R

Ibero Latin American Journal
of Health System Pharmacy

VOL. 29/1/2019

Editoriales

La importancia de las consultas positivas o empáticas en el proceso de sanación del paciente

MONTANER ABASOLO MC 7

El farmacéutico en Cuidados Paliativos y el alivio del dolor

ORTIZ SEPÚLVEDA LA 9

¿Nos quedamos o avanzamos?

PERIS MARTÍ JF, BRAVO JOSÉ P 10

Originales

Influencia de los medicamentos oncológicos en la capacidad de conducción

MEDINA GUERRERO A, GARCÍA MUÑOZ S, BELLVER ALBERTOS M, GARCÍA MARTÍNEZ T, LORENTE FERNÁNDEZ L, SOLER COMPANY E 11

Actualización de un protocolo de dosificación inicial de vancomicina en neonatos

ÁLVAREZ MARTÍN T, BELLÉS MEDALL MD, MENDOZA AGUILERA M, PASCUAL MARMANEU O, GARCÍA MARTÍNEZ T, FERRANDO PIQUERES R 17

Adecuación de dosis de anticoagulantes orales directos en un Área de Gestión Sanitaria

GUISADO-GIL AB, HERRERA-HIDALGO L, CANTILLANA-SUÁREZ MG, SÁNCHEZ-PEDROSA A, SABORIDO-CANSINO C 23

Encuesta de conocimientos y prácticas de la población relacionados al uso responsable de antibióticos

CONTE VALDES EI, MORALES ARAUZ Y, HERRERA BALLESTEROS V, ZAMORANO CASTILLERO C, NIÑO HALL C, GÓMEZ QUINTERO B, TORO LOZANO J 29

Interacciones medicamentosas y perfil de seguridad en pacientes tratados con riociguat

NIEVES-SEDANO M, CARO-TELLER JM, FERRARI-PIQUERO JM 35

Segurança do paciente na implantação de dispensários eletrônicos: análise da função "override"

DELIBERAL AP, PEREIRA MENEZES C, BUENO D 43

Características clínico-epidemiológicas de un brote de *Klebsiella pneumoniae* Oxa48 en una UCI médico-quirúrgica. Una experiencia para reflexionar

GÓMEZ-DE RUEDA F, TENA-SEMPERE ME, ELÓSEGUI-HORNO I, SALCEDO-LAGULLÓN JL, LÓPEZ-MUDARRA LC, GÁLVEZ DEL POSTIGO-RUIZ A 48

Casos Clínicos

Fungal keratitis by *Fusarium solani* treated with natamycin

SANTIUSTE ROMÁN A, MONTERO HERNÁNDEZ M, LÓPEZ SÁNCHEZ EV, SOLER COMPANY E 55

Dermatosis IgA lineal secundaria a vancomicina: descripción de un caso

HERNÁNDEZ-GUÍO A, BERNABEU-MARTÍNEZ MA, MARTÍNEZ-LAZCANO MT, VERA-ÁLVAREZ S 58

Deterioro neurológico agudo en un adulto fenilcetonúrico tras 12 años sin dieta de restricción: revisión a raíz de un caso

PUEBLA VILLAESCUSA A, SALCEDO MINGOARRANZ AL, HIDALGO CORREAS FJ, GARCÍA DÍAZ B 63

Liposomas de citarabina en líquido cefalorraquídeo tras la administración del fármaco. A propósito de un caso

GALLEGO ÚBEDA M, TOVAR POZO M, JIMÉNEZ ROLANDO M, CAMPOS FERNÁNDEZ DE SEVILLA MA 67

Cartas al Director

Implantación de un formulario de conciliación en la historia electrónica al ingreso en una Unidad Geriátrica de Agudos

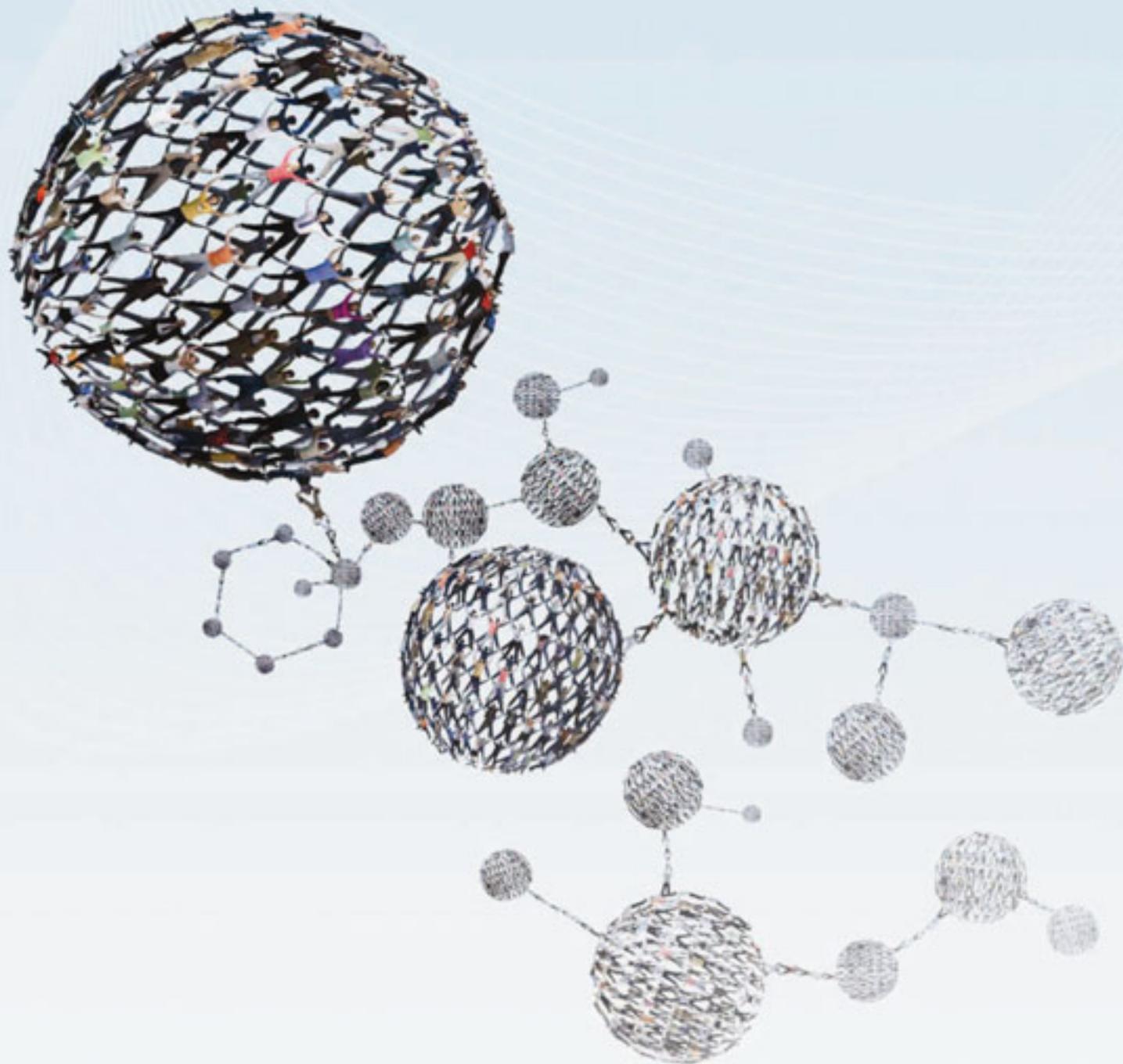
RUIZ GONZÁLEZ L, SEPÚLVEDA MOYA D, MARTÍN ALCALDE E, PÉREZ MAROTO MT 69

Linezolid y síndrome serotoninérgico

SEISDEDOS ELCUAZ R, LÓPEZ SÁNCHEZ P 71

Terapia celular y la farmacia hospitalaria: un nuevo reto

LÁZARO LÓPEZ E, RODRÍGUEZ FERRERAS A, ZAPICO GARCÍA I, VELASCO ROCES L 73



El compromiso de Pfizer es poner a disposición de los pacientes y los profesionales sanitarios, medicamentos innovadores de la manera más rápida, segura y eficaz, para que nuestras vidas sean más sanas, largas y de mayor calidad. Tomamos la responsabilidad de descubrir, desarrollar y fabricar medicamentos para paliar el dolor, erradicar las enfermedades y satisfacer necesidades médicas no cubiertas.

facebook

[facebook/spain.pfizer](https://www.facebook.com/pfizer/spain)

twitter

[twitter/pfizer_spain](https://twitter.com/pfizer_spain)

You Tube

[youtube/user/pfizerspain](https://www.youtube.com/user/pfizerspain)



www.pfizer.es



Trabajando juntos por un mundo más sano

DIRECTOR**Enrique Soler Company. PhD, PharmD.***Hospital Arnau de Vilanova-Lliria. Universidad de Valencia. Valencia (España)*

director@revistadelaofil.org

COMITÉ EDITORIAL**José María Alonso Herreros**

Hospital Los Arcos Mar Menor. Murcia (España)

Francisco José Araujo Rodríguez

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)

Mario Borjes Rosa

Instituto para Prácticas Seguras no Uso de Medicamentos. ISMP Brasil (Brasil)

Patricia de Carvalho Mastroianni

Faculdade de Ciências Farmacéuticas da Universidade Estadual Julio de Mesquita Filho FCF-UNESP. Araraquara/SP (Brasil)

Sara Cobo Sacristán

Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona (España)

Raymundo Escutia Gutiérrez

Instituto Jalisciense de Salud Mental. Secretaría de Salud Jalisco. Universidad de Guadalajara (México)

Anxo Fernández Ferreiro

Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela. Santiago de Compostela (España)

Raul Ferrando Piqueres

Hospital General Universitario Castellón. Castellón (España)

Diana González Bermejo

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid (España)

Selene Guadalupe Huerta Olvera

Centro Universitario de la Ciénega. Universidad de Guadalajara. Jalisco (México)

Fernando Gutiérrez Nicolás

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife (España)

Stephan Jarpa Cuadra

Agencia regulatoria inHouse. Santiago de Chile (Chile)

José Luis Marco Garbayo

Hospital Francesc de Borja. Gandía. Valencia (España)

Jean Mesa Quintero

Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Universidad de Antioquía. Medellín (Colombia)

Cristina Sangrador Pelluz

Hospital Universitario Mutua Terrassa. Terrassa. Barcelona (España)

María Elena Sepúlveda

Servicio de Salud Metropolitano Oriente. Santiago de Chile (Chile)

Mariana Valerio

Hospital Universitario Austral. Buenos Aires (Argentina)

COMITÉ DE REDACCIÓN**Teresa García Martínez****Sergio García Muñoz****Mónica Montero Hernández****Juan Carlos Pérez Pons****SECRETARÍA DE REDACCIÓN****Álvaro Medina Guerrero****COMITÉ ASESOR****Miguel Ángel Calleja Hernández****Xochitl Cortez-González****Carlos Crespo Diz****Ismael Escobar Rodríguez****José López Guzmán****Manuel Machuca González****Mariano Madurga Sanz****Eduardo L. Mariño Hernández****Javier Merino Alonso****Mari Carmen Montaner Abasolo****Andrés Navarro Ruiz****José Luis Poveda Andrés****DIRECTOR DE COMUNICACIÓN****Íñigo Soler Montaner**

comunicacion@revistadelaofil.org

Incluida en: Bibliothekssystem Universität Hamburg, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dulcinea, EZB Electronic Journals Library Social Science Research Center Berlin, Free Medical Journal, Índice Médico Español (IME), Journals4free, Latindex, LIS-Infomed, Siic Salud, Max Planck Institute, MIZ ZhdK Medien- und Informationszentrum, Ochanomizu University Online Public Access Catalog, Real Academia Nacional de Farmacia, Salud y Fármacos, SERPA/RoMEO, Universia Biblioteca de Recursos, University Library of Regensburg, University of Strathclyde Library Glasgow, University of Texas, VUBIS - Catalogus Universitätsbibliothek, Red Iberoamericana de Innovación y conocimiento científico (REDIB), MEDES

© Revista de la OFIL

La Dirección de la Revista de la OFIL no coincide necesariamente ni es responsable de las opiniones vertidas por sus colaboradores.

REDACCIÓN Y EDICIÓN**ibáñez & Plaza**
Asociados, S. L.
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN

Avda. Reina Victoria, 47 - 28003 Madrid (España)

correo@ibanezyplaza.com

www.ibanezyplaza.com

Diseño y maquetación**Concepción García García****Depósito Legal:** M-3645-2013**ISSN:** 1131-9429**SUSCRIPCIÓN Y PEDIDOS**

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Precios: Suscripción anual 100 € (135 \$USA)

Número suelto 30 € (40 \$USA)

ofil@ibanezyplaza.com

ENVÍO DE ORIGINALES

publicacion@revistadelaofil.org

NORMAS DE PUBLICACIÓN

http://www.revistadelaofil.org/normas/

Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL)



La Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL) surge en 1981, a partir de una idea del compañero colombiano Juan R. Robayo. Nació ante la necesidad de colaborar y de unir a los colegas ibero-latinoamericanos para el progreso de la profesión farmacéutica y conseguir así un mayor reconocimiento de la sociedad a nuestros esfuerzos en favor de la salud y el progreso científico en nuestros pueblos. Nuestra Organización es la única que reúne a farmacéuticos de Latinoamérica y de la Península Ibérica con los fines citados y hablando en nuestros idiomas, español y portugués.

Son sus OBJETIVOS:

- 1º Difundir la profesión farmacéutica en el ámbito ibero-latinoamericano.
- 2º Colaborar en la revisión y adecuación de los "currícula" académicos de Farmacia, con especial énfasis en Farmacia de Hospital, Farmacia Comunitaria, Farmacia Clínica, Información de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica.
- 3º Fortalecer la influencia de la profesión farmacéutica en la sociedad.
- 4º Identificar y promover los mecanismos para la integración del farmacéutico en grupos interdisciplinarios de salud y a diferentes niveles de atención.
- 5º Unificar las disposiciones legales transnacionales de la práctica de la Farmacia y establecer los criterios básicos de la misma.
- 6º Incentivar y practicar las mejores relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países ibero-latinoamericanos.

Junta Directiva OFIL-Internacional

Presidenta

Estela Sarries (UY)
presidente@ofil-internacional.org

Vicepresidenta

Laura Davide (AR)
vicepresidente@ofil-internacional.org

Secretaria

Ana Catalina Venegas Campo (CR)
secretario@ofil-internacional.org

Tesorero

Mario Borjes Rosa (BR)
brasil@ofil-internacional.org

Vocal 1

Ane Marie Liere de Godoy (GU)
guatemala@ofil-internacional.org

Vocal 2

María Elena Sepúlveda (CH)
chile@ofil-internacional.org

Presidente anterior

José Luis Marco (ES)

Delegados OFIL-Internacional

Argentina

Laura Beatriz Davide
argentina@ofil-internacional.org

Bolivia

Roxana Belmonte Mercado
bolivia@ofil-internacional.org

Brasil

Divaldo Pereira de Lyra Jr.
brasil@ofil-internacional.org

Chile

M^a Elena Sepúlveda
chile@ofil-internacional.org

Colombia

Ilvar Muñoz
colombia@ofil-internacional.org

Costa Rica

Ana Catalina Venegas Campos
costarica@ofil-internacional.org

Cuba

Mirella Bárzaga Arencibia
cuba@ofil-internacional.org

Ecuador

Marco Antonio Dehesa Gómez
ecuador@ofil-internacional.org

El Salvador

Wendi Osorio
elsalvador@ofil-internacional.org

España

Enrique Soler Company
espana@ofil-internacional.org

Guatemala

Anne Marie Liere de Godoy
guatemala@ofil-internacional.org

Honduras

Isabel Alejandra Castañeda Aguilera
honduras@ofil-internacional.org

México

M^a Guadalupe Juárez Coiffier
mexico@ofil-internacional.org

Nicaragua

Roger González González
nicaragua@ofil-internacional.org

Panamá

Jenny Vergara
panama@ofil-internacional.org

Paraguay

Nilsa Mercedes Lial Safi
paraguay@ofil-internacional.org

Perú

Teresa Samamé Zatta
peru@ofil-internacional.org

Portugal

Aida Batista
portugal@ofil-internacional.org

Puerto Rico

Wanda T Maldonado
puertorico@ofil-internacional.org

República Dominicana

Karen Tamariz
r.dominicana@ofil-internacional.org

Uruguay

Alicia Misa
uruguay@ofil-internacional.org

Venezuela

Valentina de Freditas
venezuela@ofil-internacional.org

XtandiTM 40 mg

Misma dosis diaria
de 160 mg, **AHORA EN**
4 COMPRIMIDOS
recubiertos por
vía oral¹

NUEVOS

comprimidos recubiertos con película

enzalutamida

Porque los comprimidos
de tamaño
mediano:



Usted piensa en él

Nosotros también

Bibliografía:

1. Ficha técnica de XtandiTM, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf.
2. Overgaard ABA, et al., Patient evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms. Pharm World Sci. 2001; 23(5): 185-88.
3. US FDA - Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules Guidance for Industry June 2015. <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm377938.pdf>.
4. Fields J. Pill Properties that Cause Dysphagia and Treatment Failure; Current Therapeutic Research 77(2015)79-82.

 **astellas**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de enzalutamida. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de enzalutamida. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película, redondos, de color amarillo, con el grabado "E 40". Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color amarillo, con el grabado "E 80". **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Xtandi está indicado para: • El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo*. • El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. • El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata. Posología. La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro comprimidos recubiertos con película de 40 mg o dos comprimidos recubiertos con película de 80 mg) en una sola dosis diaria oral. Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica. Si un paciente olvida tomar Xtandi a la hora habitual, la dosis prescrita se debe tomar lo más cerca posible a la hora habitual. Si un paciente olvida la dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual. Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥ 3 a una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado 2, y posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado. *Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8.* Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 siempre que sea posible. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor del CYP2C8 (ver sección 4.5). *Personas de edad avanzada.* No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. *Insuficiencia hepática.* No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver la sección 4.4). *Insuficiencia renal.* No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 4.4). **4.2 Población pediátrica.** El uso de enzalutamida en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de hombres adultos con CPRC no es relevante. **Forma de administración.** Xtandi se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir, triturar ni masticar; se deben tragar enteros con agua y se pueden tomar con o sin alimentos. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.6 y 5.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Riesgo de crisis epilépticas. El uso de enzalutamida se ha asociado con crisis epilépticas (ver sección 4.8). La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso. *Síndrome de encefalopatía posterior reversible.* Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo Xtandi (ver sección 4.8). SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda interrumpir el tratamiento con Xtandi en los pacientes que desarrollen SEPR. *Uso concomitante con otros medicamentos.* Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver ejemplos en sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchos enzimas o transportadores metabólicos (ver sección 4.5), si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que Xtandi se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.5). *Insuficiencia renal.* Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave ya que enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes. *Insuficiencia hepática grave.* Se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé una prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y se puede aumentar el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática (ver sección 4.5). *Enfermedad cardiovascular reciente.* En los ensayos de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la *New York Heart Association (NYHA)* excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Xtandi a estos pacientes. El tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT. En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de *Torsade de pointes*, antes de iniciar el tratamiento con Xtandi. *Uso con quimioterapia.* No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Xtandi con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver sección 4.5); sin embargo, no se puede descartar un aumento de la aparición de neutropenia inducida por docetaxel. **Reacciones de hipersensibilidad.** Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida (ver sección 4.8), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, erupción o edema de cara, lengua, labio o faringeo. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a enzalutamida. *Inhibidores del CYP2C8.* El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral a hombres sanos de gemfibrozil (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la C_{max} de enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la C_{max} disminuyó un 19%. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej. gemfibrozil) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día (ver sección 4.2). *Inhibidores del CYP3A4.* El CYP3A4 desempeña un papel secundario en el metabolismo de enzalutamida. Tras la administración oral a hombres sanos de itraconazol (200 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida aumentó un 41%, mientras que la C_{max} se mantuvo. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la C_{max} se mantuvo nuevamente. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inhibidores del CYP3A4. *Inductores del CYP2C8 y CYP3A4.* Tras la administración oral a hombres sanos de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado del CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%, mientras que la C_{max} no varió. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inductores del CYP2C8 o CYP3A4. Posibilidad de que enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos. *Inducción enzimática.* Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchos enzimas y transportadores, por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y la uridina 5-difosfo-glucuroniltransferasa (UGTs - enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora org-P también puede ser inducida, y probablemente otros transportadores también, como por ejemplo la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples drogas (MRP2, por sus siglas en inglés), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Los estudios *in vivo* han mostrado que enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19. La administración simultánea de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con cáncer de próstata dio como resultado una disminución de un 86% del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 58% del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y de un 70% del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19). También pudo producirse una inducción de la UGT1A1. En un ensayo clínico en pacientes con CPRC metastásico, Xtandi (160 mg una vez al día) no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% (razón media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) = 0,882 (IC 90%: 0,767, 1,02)), mientras que la C_{max} disminuyó un 4% (GMR = 0,963 (IC 90%: 0,834, 1,11)). Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o del transporte activo. Se recomienda evitar o usar con precaución estos medicamentos, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos. Entre los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados figuran, entre otros, los siguientes: • Analgésicos (p. ej. fentanilo, tramadol). • Antibióticos (p. ej. claritromicina, doxiciclina). • Agentes antiácidos (p. ej. cabazitaxel). • Antiepilepticos (p. ej. carbamazepina, clobazepam, fenitoina, primidona, ácido valproico). • Antipsicóticos (p. ej. haloperidol). • Antitumorales (p. ej. acenocumarol, warfarina, clopidogrel). • Betabloqueantes (p. ej. bisoprolol, propranolol). • Antagonistas del canal del calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nifedipino, verapamilo). • Glucosidos cardíacos (p. ej. digoxina). • Corticoides (p. ej. dexametasona, prednisona). • Antivirales frente al VIH (p. ej. indinavir, ritonavir). • Hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem). • Inmunosupresores (p. ej. tacrolimus). • Inhibidores de la bomba de protones (p. ej. omeprazol). • Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina). • Medicamentos tiroideos (p. ej. levotiroxina). Puede que todo el potencial de inducción de enzalutamida no se manifieste hasta aproximadamente un mes después del inicio del tratamiento, al alcanzarse las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de enzalutamida, aunque ciertos efectos inductores pueden ser irreversibles ante. Durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida se debe valorar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se formen metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 y considerar si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Cuando se interrumpa el tratamiento con enzalutamida, puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante. *Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8.* Enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó una variación clínicamente significativa del AUC o de la C_{max} de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la C_{max} disminuyó un 18%. El AUC y la C_{max} de cafeína disminuyeron un 11% y un 4% respectivamente. No está indicado realizar un ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Xtandi. *Sustratos del gp-P.* Los datos *in vitro* indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salda gp-P. El efecto de enzalutamida sobre sustratos del gp-P no se ha evaluado *in vivo*, sin embargo, en condiciones de uso clínico, enzalutamida puede ser un inductor del gp-P mediante activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean sustratos del gp-P (p. ej. colchicina, dabigatán etilato o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran simultáneamente con Xtandi y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas. *Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1.* Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición de BCRP/ MRP2 (en el intestino) así como la del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y la del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). Teóricamente, la inducción de estos transportadores también es posible, y actualmente el efecto neto se desconoce. *Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT.* Debido a que el tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de Xtandi con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT o de medicamentos capaces de inducir *Torsades de pointes*, tales como antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disopiramide) o de clase III (ej. amiodarona, sotalol, ofletidina, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., deben ser cuidadosamente evaluados (ver sección 4.4). Efecto de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida. Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a enzalutamida. En los ensayos clínicos, Xtandi se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** *Mujeres en edad fértil.* No hay datos relativos al uso de Xtandi en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada (ver las secciones 4.3 y 5.6). *Anticoncepción en hombres y mujeres.* Se desconoce si enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Embarazo. Enzalutamida no está indicado en mujeres. Enzalutamida está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.3 y 5.6). Lactancia. Enzalutamida no está indicado en mujeres. Se desconoce si enzalutamida está presente en la leche materna. Enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de ratas. Fertilidad. Los estudios realizados en animales mostraron que enzalutamida afectaba al sistema reproductor de ratas y perros machos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Xtandi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, que incluyen crisis epilépticas (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de sufrir un acontecimiento psiquiátrico o neurológico mientras conducen o utilizan máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen caídas, trastorno cognoscitivo y neutropenia. Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y poscomercialización.**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia No conocida ^a : trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida ^a : edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognoscitivo, crisis epiléptica ^a No conocida ^a : síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuentes: cardiopatía isquémica ^a No conocida ^a : prolongación del intervalo QT (ver las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	No conocida ^a : náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito No conocida ^a : erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: fracturas ^a No conocida ^a : mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes: caídas

* Notificaciones espontáneas de la experiencia poscomercialización. ^a Evaluado según las SMQ específicas de "Convulsiones", incluyendo convulsiones, crisis tónico-clónica generalizada, crisis parcial compleja, crisis parciales y estatus epiléptico. Incluye los casos raros de crisis epilépticas con complicaciones que conducen a la muerte. ^b Evaluado según las SMQ específicas de "Infarto de miocardio" y "Otras cardiopatías isquémicas", incluyendo los siguientes términos preferentes observados al menos en dos pacientes de estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia de miocardio y arteriosclerosis de la arteria coronaria. ^c Incluye todos los términos preferentes con la palabra "fractura" en huesos.

Comprimidos recubiertos con película de 80 mg. Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blister de PVC/PCTFE/aluminio con 14 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 56 comprimidos recubiertos con película (4 estuches). **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Xtandi no deben manipular otras personas que no sean el paciente o sus cuidadores, y en especial mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir ni triturar. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Países Bajos. **7. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/113/846/002 (comprimidos recubiertos con película 40 mg), EU/113/846/003 (comprimidos recubiertos con película 80 mg). **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 21/Junio/2013. Fecha de la última renovación: 08/ Febrero/2018. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 10/2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> y en **10. PRESENTACIONES Y PRECIO.** Xtandi 40 mg, 112 comprimidos recubiertos con película. PVL: 3.173,33 € PVP: 3.229,24 € PVP IVA (4%): 3.358,41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Dispensación hospitalaria sin cupón preinto. Xtandi 80 mg, 56 comprimidos recubiertos con película no está comercializado en España. **OTRAS PRESENTACIONES.** Xtandi 40 mg, 112 cápsulas blandas. PVL: 3.173,33 € PVP: 3.229,24 € PVP IVA (4%): 3.358,41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Dispensación hospitalaria sin cupón preinto. Para más información consulte la Ficha Técnica completa en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es/cima

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. **Crisis epiléptica.** En los ensayos clínicos controlados hubo 13 (0,4%) de los 3.179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que presentaron una crisis epiléptica, mientras que un paciente (0,1%) que recibió placebo y un paciente (0,3%) que recibió bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de crisis epilépticas, como indican los datos preclínicos, y los datos de un estudio de escalado de dosis. En los ensayos clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas. En el ensayo 9785-CL-0403 (UPWARD) de un único brazo para evaluar la incidencia de crisis epilépticas en pacientes con factores de predisposición a padecer crisis epilépticas (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de crisis epilépticas), 8 (2,2%) de los 366 pacientes tratados con enzalutamida presentaron una crisis epiléptica. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses. Se desconoce el mecanismo mediante el cual enzalutamida puede reducir el umbral epiléptico, aunque podría estar relacionado con los datos obtenidos en estudios *in vitro* que indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden unirse e inhibir la actividad del canal de cloro activado por GABA. **Cardiopatía isquémica.** En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, presentaron cardiopatía isquémica el 2,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA, frente al 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TDA. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** No existe ningún antídoto para enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas tras una sobredosis. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido. Acetato succinato de hipromelosa. Celulosa microcristalina. Silice coloidal anhidra. Crossameloosa sódica. Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido. Hipromelosa. Talco. Macrogol (8000). Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro amarillo (E172). **5.2 Incompatibilidades.** No procede. **5.3 Período de validez.** 3 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **5.5 Naturaleza y contenido del envase.** Comprimidos recubiertos con película de 40 mg. Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blister de PVC/PCTFE/aluminio con 28 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 112 comprimidos recubiertos con película (4 estuches).

* Indicación pendiente de Precio y Financiación por el Sistema Nacional de Salud.

V3_Octubre2018

Editorials

The importance of positive or empathetic consultations in the patient's healing process

Montaner Abasolo MC 7

The pharmacist in Palliative Care and pain relief

Ortiz Sepúlveda LA 9

Do we stay or move forward?

Peris Martí JF, Bravo José P 10

Originals

Oncologic drugs influence on driving ability

Medina Guerrero A, García Muñoz S, Bellver Albertos M, García Martínez T, Lorente Fernández L, Soler Company E 11

Updating a dosing protocol of vancomycin in neonates

Álvarez Martín T, Bellés Medall MD, Mendoza Aguilera M, Pascual Marmaneu O, García Martínez T, Ferrando Piqueres R 17

Dose adjustment of direct oral anticoagulants in a Healthcare Management Area

Guisado-Gil AB, Herrera-Hidalgo L, Cantillana-Suárez MG, Sánchez-Pedrosa A, Saborido-Cansino C 23

Knowledge and practices of the people related to the responsible use of antibiotics

Conte Valdes EI, Morales Arauz Y, Herrera Ballesteros V, Zamorano Castellero C, Niño Hall C, Gómez Quintero B, Toro Lozano J 29

Drug interactions and safety profile in patients treated with riociguat

Nieves-Sedano M, Caro-Teller JM, Ferrari-Piquero JM 35

Patient safety in implantation of automated dispensing cabinets: analysis of function "override"

Deliberal AP, Pereira Menezes C, Bueno D 43

Clinical-epidemiological characteristics of an outbreak of *Klebsiella pneumoniae* Oxa48 in a medical-surgical ICU. An experience to reflect

Gómez-de Rueda F, Tena-Sempere ME, Elósegui-Horno I, Salcedo-Lagullón JL, López-Mudarra LC, Gálvez del Postigo-Ruiz A 48

Clinical Cases

Fungal keratitis by *Fusarium solani* treated with natamycin

Santiuste Román A, Montero Hernández M, López Sánchez EV, Soler Company E 55

Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis: a case report

Hernández-Guío A, Bernabeu-Martínez MA, Martínez-Lazcano MT, Vera-Álvarez S 58

Acute neurological complications in phenylketonuria adult after 12 years without dietary restriction

Puebla Villaescusa A, Salcedo Mingoarranz AL, Hidalgo Correas FJ, García Díaz B 63

Cytarabine liposomes detection in cerebrospinal fluid after the drug administration

Gallego Úbeda M, Tovar Pozo M, Jiménez Rolando M, Campos Fernández de Sevilla MA 67

Letters to the Editor

Implementation of a reconciliation form in the electronic history upon admission to a Geriatric Acute Unit

Ruiz González L, Sepúlveda Moya D, Martín Alcalde E, Pérez Maroto MT 69

Linezolid and serotonin syndrome

Seisdedos Elcuaz R, López Sánchez P 71

Cell therapy and the hospital pharmacy: a new challenge

Lázaro López E, Rodríguez Ferreras A, Zapico García I, Velasco Rocas L 73



Tu Farmacéutico de Guardia

www.tufarmacéuticodeguardia.org

Un cómplice en el tratamiento de su paciente

Tu Farmacéutico de Guardia

INICIO ENFERMEDADES MEDICAMENTOS PIDA CITA CONTACTO QUIÉNES SOMOS

Toda la información que necesita sobre su enfermedad

Tu Farmacéutico de Guardia es un portal web desarrollado por los Servicios de Farmacia del departamento de salud Arnau de Vilanova de Valencia-Llíria y el Hospital General de Castellón. Su finalidad es ofrecer un servicio de atención adaptado a las necesidades del paciente, poniendo a su disposición información de su enfermedad, de su medicación y las instrucciones de cómo medicarse correctamente. Ante cualquier tipo de consulta no dude en **contactar** con nosotros.

Buscar

🔍 Type and hit enter

Noticias

- > El estrés podría tener un papel importante en la aparición de enfermedades autoinmunes
- > La Coordinadora Nacional de Artritis, junto con Roche Farma, publica el libro "Mi consulta con el reumatólogo"
- > ¿Qué es un medicamento biosimilar?



Enfermedades reumatológicas



Enfermedades dermatológicas



Enfermedades inflamatorias intestinales



Tratamientos de infertilidad

Noticias y consejos para el día a día de la enfermedad

Vídeos e información detallada de cómo medicarse

Contacto para dudas y **pedir o modificar cita**



LA WEB CON TODA LA INFORMACIÓN QUE NECESITA SU PACIENTE

◀ *Vídeo de muestra de la web*

 @Tufarmaweb

La importancia de las consultas positivas o empáticas en el proceso de sanación del paciente

MONTANER ABASOLO MC

Especialista en Farmacia Hospitalaria. Doctora en Pedagogía. Coach. Valencia (España)

Fecha de recepción: 10/12/2018 - Fecha de aceptación: 12/12/2018

No es posible "no comunicar". Lo hacemos siempre, en cada interacción con nuestros semejantes e incluso con los animales. En realidad, las palabras suponen en torno al 7% de nuestro acto comunicativo; con el tono comunicamos un 38% y el resto lo hacemos de manera no verbal mediante gestos, omisiones, postura corporal, brillo de los ojos, etc.

Como profesionales de la salud, en nuestra consulta farmacéutica, comunicamos al paciente dos mensajes: la información sobre el tratamiento y, además, el tipo de relación que queremos tener con él/ella (si es de persona a persona, de ayuda y acompañamiento en su proceso o bien simplemente una cuestión técnica y de cumplir con nuestro rol).

Según cómo se realice la comunicación con el paciente (de ambos mensajes), los resultados en salud van a variar significativamente en sentido positivo o negativo. Esto es algo primordial; la comunicación es causa de una mejor y más pronta recuperación o de lo contrario (iatrogenia). Por eso, insistir con determinación en la necesaria formación para el desarrollo de las habilidades de comunicación no se trata ya de "algo conveniente" sino que constituye un "deber ético" para todo aquel que tiene trato clínico con el paciente¹.

Las personas somos multidimensionales, todo está interrelacionado en una compleja unidad. Así, no podemos trabajar con energía y alegría cuando nos sentimos altamente preocupados o enfermos, por ejemplo. Y viceversa, una relación de confianza y ayuda adecuada que eleve nuestro nivel de energía vital, incidirá beneficiosamente en la recuperación o calidad de vida del enfermo. En este sentido se describen como "consultas positivas o empáticas" aquellas en que el profesional se muestra amigable, cálido, firme y tranquilizador.

La persona-paciente que viene a la consulta clínica llega con una mochila cargada de emociones y de preguntas de tipo cognitivo. Se ha estudiado ampliamente lo segundo (incidiendo en expectativas, informaciones acerca de la enfermedad y tratamiento, etc.), pero mucho menos sobre los factores emocionales de los procesos de enfermedad-sanación. Ahora bien, la capacidad racional de entender y asimilar información está en relación inversa con nuestra emocionabilidad; y ésta no solo se refiere a los miedos existenciales, sino que además viene condicionada por todos esos aspectos de la vida cotidiana que se ven afectados por la enfermedad (trabajo, familia, etc.).

El no pensar con claridad y no comprender bien una información (aun servida correctamente) conlleva probablemente falta de adherencia terapéutica, por lo que todo el proceso llevado a cabo por el Equipo de salud (diagnóstico, pruebas, prescripción, consulta de farmacia) habrá sido en balde. Es más, en consultas posteriores se realizarán nuevas

pruebas debido a considerar "fracaso terapéutico" lo que no es sino una desafección del paciente a su propio proceso terapéutico y a su profesional farmacéutico de referencia.

Por tanto, previamente a la entrevista clínica hemos de calibrar la situación emocional y cognitiva del paciente y ayudar a disminuir el efecto de "bata blanca" mediante herramientas sencillas (algunas provenientes del *coaching* y *counselling*) y habilidades de comunicación empática².

Se puede mejorar la adherencia si se siguen los pasos que requiere una comunicación más persuasiva, pero sin traicionar el sentido de autonomía del paciente. Para eso es necesario llegar a conectar emocionalmente antes de dar la información más relevante. Y esta conexión emocional suele requerir pasos previos en la línea de identificación con gustos, valores o creencias; siempre conectando también con ayuda de la postura corporal. Al final, después de escuchar y recapitular, vendrá el argumentar. Esto no es pérdida de tiempo sino más bien al contrario, el balance de tiempo es positivo si se aprende a hacerlo. Lo inútil y absurdo es empeñarse en repetir pautas terapéuticas cuando se constata que el paciente no está asimilando la información.

En conclusión, en clínica no cabe hacer oídos sordos al hablar emocional de los pacientes. Y esto se hace "escuchando" su comunicación no verbal, observando pautas, no pasando por alto las llamadas "pistas empáticas" (que el paciente menciona de pasada por si el profesional pregunta para hablar sobre ello), etc.

Entre los profesionales de la salud, no es admisible ya la no-consciencia de la importancia de la formación en comunicación, y de manera específica para el trato con el paciente. No cabe hoy día aceptar que un compañero diga que con saber hablar y entenderse en el idioma (estrictamente hablado) del paciente es suficiente; eso sólo es una prueba de ignorancia e incompetencia en un profesional de la salud.

Es muy amplio el campo de esta formación, contando con el enriquecimiento desde otros ámbitos de la comunicación y de la humanización³ en sanidad. Por eso mismo es una formación siempre mejorable al compás de la práctica diaria, y logra que el trabajo –con personas– sea apasionante y nada rutinario.

El profesional desarrolla al mismo tiempo la mejora de la seguridad personal (desde la interacción empática), se atreve a mejorar sus propios objetivos a la par que su competencia, su integración en los equipos de trabajo, etc. Todo lo cual incide en la mejora de su autoestima e identidad profesional por medio del trabajo, en su rendimiento, en la prevención del síndrome de *burnout*, y, en definitiva, en su proceso de realización personal y profesional.

¿Cómo soñar que llegue el día en que, en el ambiente cotidiano, el hablar compungidamente de enfermedades se haya esfumado (como el humo de los bares) y en su lugar se hable –incluso sonriendo– de la maravillosa atención humana recibida en hospitales acogedores (o integralmente saludables)? No es algo tan fuera de la realidad si estamos implementado en nuestras consultas externas el “paradigma no disyuntivo”, por el que no hablamos ya de pacientes “o” profesionales marcando distancias, sino que, dejando a un lado roles que pesan al profesional y denigran al paciente en su sentido de reto y autonomía (pues conducen a actitudes paternalistas, autoritarias o de pasotismo), se trata de que juntos dialoguemos en pro de la alianza terapéutica, de que el paciente –que es quien valora y decide– pueda sentirse atendido y confortado, realmente acompañado a lo largo del proceso de curación-cuidado. Es una cuestión de actitud y consciencia, que se mejora a partir de la formación adecuada. Y es una cuestión individual pero también de equipo, de servicios asistenciales, de hospitales.

Cuando partimos de la máxima de que “todas las personas necesitamos intensamente ser aceptadas”, seguramente practicamos un mejor nivel de “escucha”, sentimos el privilegio de “entrar en silencio en el mundo del otro”, las preguntas fluyen entonces con naturalidad y empatía, todo es más fácil y gratificante para todos. Es el único camino a desarrollar. Por eso en las entrevistas de trabajo se pide “actitud”, más allá de la “aptitud”.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montaner Abasolo, M.C. y Soler Company, E. “La relación con el paciente desde la perspectiva personalista. Saber comunicar, un imperativo ético”. *Cuadernos de Bioética*. 2012,23;3:631-639.
2. Montaner Abasolo, M.C. “Habilidades de comunicación entre Farmacéutico de Hospital y paciente”, en “Dobledosis. Ser bueno ya no basta”, Romá Sánchez, E. y Morillo Verdugo, R. (coord.). *Let's Health*, Madrid 2013:80-95.
3. Soler Company, E., Barreda Hernández, D., “Humanizando la atención farmacéutica desde la Farmacia Hospitalaria”. *Editorial. Rev. OFIL-ILAPHAR* 2018, 28;4:287-288.

El farmacéutico en Cuidados Paliativos y el alivio del dolor

ORTIZ SEPÚLVEDA LA

Jefe de la Unidad de Medicina Paliativa y Farmacovigilancia del Hospital de Arauco. Chile

Fecha de recepción: 18/11/2018 - Fecha de aceptación: 20/11/2018

Los cuidados paliativos pueden ser definidos como el cuidado activo y total de pacientes con enfermedades que limitan la vida –incluyendo a su grupo familiar– a partir de un equipo interdisciplinario, cuando la enfermedad no responde a terapéuticas curativas o que permitan prolongar la vida (WHO, 1990).

El objetivo general de los cuidados paliativos es integrar los cuidados físicos con los espirituales, los sociales y los psicológicos, de tal modo que facilite al paciente no sólo morir en paz, sino vivir tan activamente como sea posible hasta el momento final (Kearney M, 2000).

El farmacéutico, desde el inicio de los cuidados paliativos en Chile, se consideró como integrante fundamental del equipo, teniendo, en ese entonces, como función, controlar, dispensar y elaborar los medicamentos. Con el tiempo estas funciones fueron ampliándose y hoy el profesional ejecuta actividades no sólo como gestor del medicamento, sino también como clínico y como paliativista.

Respecto de la gestión clínica podemos mencionar que es la respuesta lógica al progreso del conocimiento humano, lo que obliga a especializar la labor profesional, naciendo así Pharmaceutical Cares (EE.UU. 1990, Dres. Hepler y Strand) la que se implementa para los hispanoparlantes en España, en los consensos de Granada, como Atención Farmacéutica. Esta especialidad, a través de un seguimiento de la farmacoterapia entrega un servicio farmacéutico dirigido a detectar, prevenir y resolver problemas relacionados con medicamentos los que informados al médico tratante aportan a la toma de mejores decisiones.

Como paliativista el farmacéutico integra un equipo transdisciplinario que aborda al paciente de manera holística, integrativa y humana para lograr el mayor impacto en la calidad de vida del paciente y de su familia.

En este contexto y de acuerdo a la definición de dolor total postulada por la Dra. Cicelly Saunders el paciente debe ser asistido según sus necesidades, físicas, espirituales, psicológicas y sociales, prestando especial atención a los sufrimientos del paciente, los que van a estar influidos por la percepción de la muerte y por la sintomatología difícil de tratar.

El rol como gestor del medicamento está centrado en la definición del arsenal terapéutico, lo que debe hacer en conjunto con los demás integrantes del equipo, considerando la escalera analgésica que protocoliza la utilización de fármacos de manera escalonada y creciente desde analgésicos no opioides hasta opioides fuertes y coadyuvantes, más los protocolos e información científica disponible.

Otras acciones de gestión del medicamento como programación, adquisición, recepción, almacenamiento y dispensación, en muchos establecimientos, entre ellos el nuestro, son realizadas por farmacéuticos diferentes al que integra el equipo de Cuidados Paliativos.

En nuestro equipo, uno de los primeros de Chile y Latinoamérica el farmacéutico tiene desde el inicio una activa participación, pues se comprendió que una farmacoterapia adecuada debía ser necesaria, efectiva y segura, lo que generó un sistema de atención mejorado a través de los años para llegar al modelo actual

implementado hace una década, considerado en muchos lugares como el ideal a aplicar en Cuidados Paliativos. Se basa en una Unidad de Medicina Paliativa con espacio físico y recursos humanos propios que recibe a los pacientes derivados desde los Servicios de Oncología para ser ingresados al programa de cuidados paliativos, siendo atendidos en un formato de policlínico, domicilio y hospital. Es relevante mencionar que el farmacéutico en nuestro equipo tiene actividades programadas diariamente, insertándose de manera transdisciplinaria dentro del equipo, como profesional y como ser humano, ayudando a que el paciente viva hasta el último instante de su vida, con plenitud y sin dolor, poniendo énfasis en que la farmacoterapia es un elemento fundamental para lograr la mejor calidad de vida del paciente y la dignidad en el momento de su muerte.

En policlínico el paciente es atendido en un mismo día por cinco de los integrantes del equipo: médico, farmacéutico, enfermera, asistente social y nutricionista. Los pacientes son citados a la misma hora y se atienden alternadamente en tres boxes, uno biomédico donde atienden conjuntamente médico, farmacéutico y enfermera de manera integral al paciente y los otros dos en los que son vistos por nutricionista y asistente social individualmente. Los pacientes son citados cada treinta días y se les entrega los medicamentos, pauta horaria de administración de fármacos, alimentos y ayudas técnicas para todo el mes, lo que evita múltiples citaciones para el paciente y permite un análisis inmediato de la farmacoterapia, utilizando las mejores alternativas terapéuticas con la menor cantidad de efectos adversos.

Para la atención por los otros integrantes del equipo como kinesiólogo y psicólogo y la derivación a otros especialistas, se realizan interconsultas que habitualmente son resueltas dentro de plazos no superiores a una semana.

Respecto de las visitas domiciliarias, se ejecutan según necesidades del paciente –al menos tres al mes–, aunque en algunos casos sea sólo para reafirmar nuestro compromiso con el enfermo y sus cuidadores. En pacientes más comprometidos estas visitas demandan una frecuencia diaria e incluso superior, las que se ejecutan con los miembros del equipo que sean requeridos según los problemas a resolver. Cabe mencionar que el farmacéutico participa en todas las visitas domiciliarias pues uno de los aspectos que jamás debe dejar de analizarse es la farmacoterapia del paciente ya sea por problemas de adherencia o de aparición de problemas relacionados con medicamentos derivados del progreso natural de la enfermedad. En todas las visitas domiciliarias se realiza, al término de éstas, la atención espiritual del paciente, dirigida por el asesor espiritual del programa, la que no tiene sesgo religioso alguno, y apunta a entregar apoyo al paciente y su familia en la que participan todos los miembros del equipo que concurren a la visita.

Las hospitalizaciones del paciente son absolutamente puntuales y sólo se realizan cuando las prestaciones resultan imposibles de entregar en el domicilio por el requerimiento de procedimientos que no se pueden trasladar hasta el hogar.

Para concluir señalo que, en nuestro equipo, como farmacéutico formo parte activa de éste desde el inicio en 1990, desempeñando un rol de permanente disposición y apoyo al paciente.

¿Nos quedamos o avanzamos?

PERIS MARTÍ JF¹, BRAVO JOSÉ P²

1 Servicio de Farmacia RPMD La Cañada. Paterna. Valencia (España)

2 Servicio de Farmacia RPMD Burriana. Castellón (España)

Fecha de recepción: 10/12/2018 - Fecha de aceptación: 11/12/2018

En el editorial *Más que nunca, punta de lanza*, publicado en esta revista en 1991, el Dr. Juan Manuel Reol Tejada, Presidente de Honor de la SEFH, hacía un llamamiento a la farmacia de hospital a liderar el desarrollo de la profesión farmacéutica ante lo que consideraba una revolución de incalculable alcance ante la aparición de nuevos medicamentos y la necesidad de llevar a cabo un seguimiento de los pacientes más complejos. Expresaba ideas como las siguientes: “la farmacia de hospital ha tenido éxito por su inserción en el ámbito clínico...”, “los farmacéuticos de hospital percibían claramente que la farmacia o era farmacia clínica o era muy poco, casi nada”, apreciaba que la ventaja del farmacéutico de hospital frente al resto es la de tener “la experiencia de un servicio asistencial, genuino y completo” y la necesidad de este profesional de “proyectarse fuera de su ámbito asistencial” para concluir que “ese rechazo (a proyectarse fuera de su ámbito) significa el aislamiento, y en la jaula dorada hospitalaria... morir de éxito”¹.

El panorama actual es muy parecido e incluso podríamos afirmar que la revolución actual aún es de mayor alcance, fundamentalmente por dos motivos: la magnitud de la innovación terapéutica y la imparable proyección demográfica. Abordar ambas circunstancias son, probablemente, los principales retos que tiene el sistema sanitario para desarrollar un modelo asistencial que cubra las necesidades de las personas en el presente-futuro que vivimos. También para la profesión farmacéutica.

Si nos centramos en el segundo motivo, la realidad es esta: las personas mayores de 80 años en España van a aumentar de una forma considerable pasando del 6% actual a constituir el 18% de la población total en 2066. En términos absolutos esta población muy mayor se duplicará, de 3,6 a 7,4 millones de personas, lo que evidentemente conduce a la necesidad de emprender importantes cambios en la estructura sanitaria. En este sentido, no es de extrañar que la Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo, publicada en 2012, parta de una premisa clara: priorizar el ámbito comunitario para la atención del paciente crónico y la atención domiciliaria ante descompensaciones de su salud. Si avanzamos hacia este futuro, el reto para la farmacia hospitalaria es, más que evidente, trascendental. La pregunta es: ¿salimos del hospital o nos quedamos?

Las residencias de asistencia social, o centros sociosanitarios, están siendo el foco de atención de la profesión farmacéutica en los últimos años. Distintos modelos asistenciales se han puesto en marcha con mayor o menor éxito, pero siempre con serias dificultades debido a la propia complejidad del ámbito asistencial. Por un lado, su propia organización, que hace que en muchos casos la atención sanitaria prestada en estos centros quede fuera del Sistema Nacional de Salud, circunstancia que implica, entre otras cosas, la carencia de una estructura que facilite el desarrollo de procedimientos y programas sanitarios. Por otro lado, la propia situación de la persona institucionalizada, la dificultad para abordar su mul-

timorilidad y dependencia, la incertidumbre que crea la falta de evidencia o la inexistencia de guías clínicas en esta población y, en consecuencia, la dificultad de adecuar el tratamiento farmacológico a sus necesidades reales.

En líneas generales, podríamos destacar tres factores que condicionan los resultados de la farmacia hospitalaria en los centros sociosanitarios: la disposición para adaptarse a las características asistenciales de los centros sociosanitarios, la capacidad para dar solución al conjunto de necesidades de los pacientes y el establecimiento de mecanismos para facilitar la integración real del farmacéutico. De esta forma es posible establecer un sistema de dispensación en dosis unitarias que facilite la administración de los medicamentos o la validación clínica del tratamiento, pero también ir más allá: participar en el diseño del plan terapéutico individualizado y del seguimiento del paciente, compartiendo objetivos asistenciales con el resto del equipo, y desarrollar programas que, además del uso de los medicamentos, también abarquen el cuidado nutricional o el uso de productos sanitarios. Estas actividades no son posibles sin contar con un servicio de farmacia organizado con esos objetivos y, por tanto, que cuente con los profesionales necesarios para proporcionar una atención integral e integrada a estos pacientes.

Pero los centros sociosanitarios solo son una parte, y quizá menor. Si la proyección demográfica permite prever un crecimiento importante del ámbito asistencial sociosanitario, también se vislumbra que sufrirá importantes cambios para resultar eficiente. Tendremos centros muy heterogéneos entre ellos, ya los tenemos, la coordinación con el resto de recursos sanitarios mejorará, porque mantener el aislamiento actual no es una opción, y la atención domiciliaria crecerá de forma exponencial. Desde esta perspectiva, el modelo de prestación farmacéutica a desarrollar debería ser capaz de adaptarse a estos cambios, ser transversal para alcanzar al mayor número de personas que precisen nuestra atención y, por tanto, será necesario contar con todos los estamentos farmacéuticos, la farmacia hospitalaria, la de atención primaria y la comunitaria. Si pensamos en la amplitud del ámbito asistencial quizá la cuestión principal no es quién lo hace sino quién lo lidera.

Aunque responder a esta pregunta nos debería plantear pocas dudas, la realidad es que asistimos a un periodo de cierta crisis en la profesión. Hace pocas semanas conocíamos el resultado de una encuesta que afecta al futuro de la especialidad y casi el 50% de los farmacéuticos de hospital se decantaban por una especialidad únicamente hospitalaria. Y dada la probable reorganización del sistema sanitario, esta visión puede suponer un riesgo para la profesión. La farmacia hospitalaria o es asistencial o no es, o es clínica o no es, o es capaz de adaptarse a los cambios del sistema de salud y estar allí donde se atiende al paciente que requiere de sus servicios o, probablemente, no avanzará.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reol Tejada JM. Más que nunca, punta de lanza. Rev. OFIL. 1991;1(3):207-8.

Influencia de los medicamentos oncológicos en la capacidad de conducción

MEDINA GUERRERO A, GARCÍA MUÑOZ S, BELLVER ALBERTOS M, GARCÍA MARTÍNEZ T, LORENTE FERNÁNDEZ L, SOLER COMPANYY E
Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova-Llíria. Valencia (España)

Fecha de recepción: 03/09/2018 - Fecha de aceptación: 15/10/2018

RESUMEN

Objetivos: Evaluar el grado de conocimiento que tienen los pacientes en tratamiento oncológico sobre la posible afectación en la conducción producida por medicamentos, así como el nivel de apreciación del riesgo. Identificar la aparición de reacciones adversas asociadas a estos fármacos y su relación con los cambios percibidos en la forma de conducir. **Material y métodos:** Estudio prospectivo, descriptivo y transversal desarrollado en la unidad farmacéutica de pacientes externos y hospital de día de nuestro departamento de salud, desde febrero hasta abril de 2018. La población objeto del estudio fue los pacientes en tratamiento con los fármacos oncológicos que influyen en la conducción. **Resultados:** Se incluyeron 107 pacientes que contaban con permiso de conducir y recibían tratamiento con fármacos on-

cológicos. El 57,9% desconocía la existencia del pictograma de la conducción y el 48,6% desconocía su significado. Un 38,3% de los pacientes refieren la aparición de reacciones adversas susceptibles de interferir en la conducción desde que habían iniciado el tratamiento con los medicamentos a estudio, y un 11,2% habían percibido diferencias en su manera de conducir.

Conclusiones: La aparición de reacciones adversas asociadas a los fármacos estudiados está directamente relacionada con la percepción de cambios en la forma de conducir. El pictograma de conducción actual no resulta lo suficientemente informativo para los pacientes. Identificar estas necesidades, es el punto de partida para desarrollar nuevos canales de información que aseguren su correcta comprensión.

Palabras clave: Antineoplásicos, conducción, resultados percibidos por pacientes, reacciones adversas a medicamentos.

Oncologic drugs influence on driving ability

SUMMARY

Objectives: To evaluate knowledge that patients have on cancer treatment on the possible involvement in driving produced by medications, as well as the level of appreciation of the risk. To identify the appearance of adverse drugs reactions associated with these drugs and their relationship with the perceived changes in the way of driving. From the results obtained, implement improvements in the information circuits and introduce as a new variable in decision-making the influence on driving.

Material and methods: Prospective, descriptive and transversal study developed in the outpatient pharmaceutical unit and day hospital of our health department, from February to April 2018. The population under study was the patients in treatment with oncologic drugs that influence driving.

Results: We included 107 patients who had a driving license and received treatment with antineoplastic agents. 57.9% were unaware of the existence of the driving pictogram and 48.6% did not know its meaning. 38.3% of

patients reported the appearance of adverse reactions that could interfere with driving since they had begun treatment with the drugs under study, and 11.2% had perceived differences in their driving.

Conclusions: The appearance of adverse reactions associated with the studied drugs is directly related to the perception of changes in the way of driving.

The current driving pictogram is not informative enough for patients. Identify these needs, is the starting point to develop new information channels that ensure their correct understanding.

Key Words: Antineoplastic agents, automobile driving, patient-related outcomes, adverse drug reactions.

INTRODUCCIÓN

En el año 2017 aumentó el número de fallecidos por accidentes de tráfico en España, por cuarto año consecutivo, con un balance de 1.830 fallecidos. Entre los principales factores que fueron causa de accidente mortal, se encuentran el cansancio o sueño con un 15% y enfermedad en un 2%¹, que son factores que se podrían prevenir y evitar. Conocer la repercusión de los medicamentos sobre la conducción es fundamental para reducir las variables que incrementan las cifras de siniestralidad cada año.

En el año 2006 se inició el proyecto europeo DRUID (del inglés "DRiving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines") para profundizar en el conocimiento del problema del consumo de alcohol, otras drogas y medicamentos en los conductores. A través de esta iniciativa, se estableció la categorización y distribución de los medicamentos en cuatro grupos según su influencia en la capacidad de conducir². No obstante, desde 2007 la legislación española, clasifica los medicamentos únicamente en dos categorías, si afectan o no a la conducción. El cartón de todos los medicamentos que modifican la capacidad de conducción debe incluir el pictograma (Figura 1) y especificar en el prospecto tales efectos³.

Figura 1. Pictograma vigente en España



Conducción: ver prospecto

En 2017, siguiendo la metodología de clasificación del proyecto DRUID, nuestro equipo de trabajo estableció una categorización de medicamentos de dispensación hospitalaria⁴ con algún efecto sobre la conducción de vehículos. En una segunda fase, se continuó con los medicamentos intravenosos utilizados en el tratamiento antineoplásico⁵. Los trabajos desarrollados en este campo suponen oportunidades potenciales en la implementación de sistemas de información para el paciente y para los profesionales sanitarios, así como áreas de trabajo común con organismos de promoción de estrategias para la mejora de la seguridad vial.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM), en ocasiones causan problemas que interfieren en actividades cotidianas de los pacientes. Una herramienta útil para facilitar su detección y prevención puede ser la utilización de cuestionarios y recogida de resultados percibidos por los pacientes (RPP). También permiten obtener información relevante para evaluar el impacto del tratamiento prescrito y hacer un seguimiento más amplio del proceso de la enfermedad⁶.

Como objetivo nos planteamos: a) Evaluar el grado de conocimiento que tienen los pacientes en tratamiento oncológico sobre la posible afectación en la conducción producida por medicamentos, así como el nivel de apreciación del riesgo; b) Identificar la aparición de RAM asociadas a

estos fármacos y su relación con los cambios percibidos en la forma de conducir; c) A partir de los resultados obtenidos, implementar mejoras en los circuitos de información e introducir como nueva variable en la toma de decisiones la influencia en la capacidad de conducir.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, descriptivo y transversal desarrollado en la unidad farmacéutica de pacientes externos (UFPE) y hospital de día (HD) de nuestro departamento de salud, desde febrero hasta abril de 2018. La población objeto del estudio fue los pacientes en tratamiento con los fármacos oncológicos que influyen en la conducción (Tabla 1)^{4,5}.

Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, no poseedores de carné de conducir en vigor, pacientes sin capacidad física o mental para responder a la encuesta y los que no deseaban participar en el estudio.

Personal experimentado y específicamente formado para este proyecto, realizó entrevistas personales y cumplimentó, de forma anónima, un cuestionario a tal efecto. Se solicitó autorización verbal y cada paciente fue objeto de un solo muestreo. Al realizar la encuesta, a los participantes se les mostró el cartón de medicamentos reales con el pictograma (Figura 1).

El cuestionario se elaboró en base a estudios previos⁷ (Anexo I) y se estructuró en cuatro bloques: variables sociodemográficas, conocimiento previo sobre medicamentos y conducción, comprensión del pictograma y aparición de reacciones adversas susceptibles de interferir en la conducción y cambios en la forma de conducir relacionados con el tratamiento actual.

El análisis de los resultados se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 15.0 (prueba Chi cuadrado).

RESULTADOS

Se incluyeron 107 pacientes que contaban con permiso de conducir y recibían tratamiento con fármacos oncológicos, ya fuera por vía oral o intravenosa.

La mediana de edad fue de 62 (35-88) años y el 74,8% fueron hombres. Un 62,6% recibieron el tratamiento en HD y a un 37,4% se les dispensaba su medicación a través de la UFPE.

Un 87,9% de los pacientes refirió conducir actualmente, de los que el 9,3% manifestó utilizar vehículos de manera profesional.

Con los datos obtenidos en la entrevista, se confirmó que existe un alto conocimiento acerca de la interferencia de algunos fármacos sobre la conducción, ya que un 80,4% de los pacientes así lo señaló. Sin embargo, al ser preguntados si conocían la existencia del pictograma impreso en el envase de ciertos medicamentos (Figura 1), el 57,9% lo desconocía.

Cuando a los pacientes se les mostró una imagen del pictograma (Figura 1), un 44,9% comprendía su significado, un 48,6% lo desconocía y un 6,5% se abstuvo de contestar. En cuanto a los datos del riesgo percibido sobre la conducción ante la observación del pictograma (Tabla 2) se dividieron principalmente entre moderado (40,2%) y alto riesgo (37,4%).

Un 38,3% de los pacientes refieren la aparición de reacciones adversas susceptibles de interferir en la conducción, desde que habían iniciado el tratamiento con los medicamentos a estudio.

Sin embargo, respecto al análisis de los resultados percibidos por los pacientes, se obtuvo que únicamente un 11,2% habían percibido diferencias en su manera de conducir desde que iniciaron el tratamiento antineoplásico.

Los esquemas de tratamiento en los que un mayor número de pacientes ha percibido cambio en la forma de conducir fueron 5-fluorouracilo + irinotecan (4 de 5 pacientes consultados), docetaxel + trastuzumab (2 de 2 pacientes consultados) y nivolumab (3 de 10 pacientes consultados).

En el análisis de los datos, se observó que existe una relación estadísticamente significativa ($p=0,039$) entre tener RAM definidas como posible causa de afectación en la conducción y presentar cambios percibidos por los pacientes sobre su capacidad de conducir vehículos.

DISCUSIÓN

Los factores implicados en accidentes de tráfico raramente pueden ser relacionados con una única causa. Esta complejidad genera factores concurrentes relacionados con las personas, los vehículos y las vías. Las RAM pueden ocasionar efectos indeseables que adicionan un riesgo más a la siniestralidad en la carretera.

Los efectos negativos de algunos fármacos empleados en el tratamiento de enfermedades oncológicas sobre la conducción están ampliamente descritos en la bibliografía, sin embargo, existen pocos datos acerca del conocimiento y riesgo percibido por los propios pacientes conductores. Habitualmente se trata de combinaciones terapéuticas con efecto resultante desconocido sobre la conducción.

El hecho de no haber valorado variables como la medicación concomitante (ansiolíticos, antidepresivos y analgésicos, habituales en este tipo de pacientes) o el estado de salud de los pacientes es un factor limitante a la hora de obtener conclusiones.

Entre los hallazgos más significativos, destaca que el 9,3% de los pacientes consultados son conductores profesionales, lo que supone un amplio grupo de pacientes que debe ser identificado y específicamente formado sobre la influencia del tratamiento oncológico en su trabajo. Conocer la actividad laboral que desarrollan y promover pautas y herramientas formativas al respecto podría tener una incidencia positiva en la seguridad vial.

Existen algunas directrices para comprobar la comprensión de los símbolos gráficos, que estos realmente comuniquen el mensaje deseado y así garantizar que sean de fácil comprensión⁸. La interpretación del pictograma del cartón de los medicamentos continúa resultando insuficiente a la luz de las respuestas de más de la mitad de los pacientes consultados, ya que el 48,6% de los conductores desconoce su significado y del 6,5% no se obtuvo respuesta.

Un único pictograma es interpretado de manera distinta por los pacientes, obteniéndose un resultado poco preciso (Tabla 2). Con el fin de aportar una documentación más adecuada, se ha incluido un apartado de información para la conducción e incorporado el código de colores del proyecto DRUID en las hojas de informativas para los pacientes (Anexo II). Así, se ha conseguido clasificar los medicamentos que afectan a la conducción en función de su mayor o menor influencia.

Un 75% de los pacientes reconoce no haber recibido en ningún momento información acerca del posible efecto de alguno de los medicamentos que toma sobre su capacidad de conducir⁷. En el acto de dispensación en la UFPE, es una obligación de los profesionales sanitarios que conozcan y proporcionen información precisa, especialmente en las situaciones en las que existe riesgo incrementado de sufrir efectos indeseados: inicios de tratamiento y cambios de dosis, polimedición y/o hábito enólico, cansancio marcado o personas de edad avanzada⁹.

Tabla 1. Medicamentos antineoplásicos intravenosos y orales de dispensación hospitalaria categorizados según sus efectos sobre la conducción

Categoría I	Categoría II
Bleomicina	Aldesleukina
Brentuximab vedotina	
Cisplatino	Alentuzumab
Citarabina	
Dacarbazina	Azacitidina
Daratumumab	
Daunorubicina	Bortezomib
Doxorrubicina liposomal	
Doxorubicina	Cabazitaxel
Epirubicina	
Etopósido	Carboplatino
Fludarabina	
Fluorouracilo	Carfilzomib
Gemcitabina	
Idarubicina	Carmustina
Irinotecán	
L-Asparaginasa	Citarabina liposomal
Mitomicina-C	
Nivolumab	Cladribina
Pemetrexed	Decitabina
Raltitrexed	Docetaxel
Topotecán	Doxorubicina pegilada
Trabectedina	Eribulina
Trastuzumab	Oxaliplatino
Trastuzumab emtansina	Paclitaxel
Vinblastina	Paclitaxel albumina
Vinorelbina	Panitumumab
Capecitabina	Pentostatina
Axitinib	Vincristina
Crizotinib	Vindesina
Everolimus	Vinflunina
Ibrutinib	Temozolomida
Imatinib	Bexaroteno
Lapatinib	Dasatinib
Lenvatinib	Nilotinib
Ruxolitinib	Vandetanib
Sunitinib	Pomalidomida
Topotecán	Talidomida
Trametinib	Lenalidomida

Tabla 2. Estratificación de la percepción del riesgo

Riesgo percibido sobre la conducción ante la observación del pictograma				
Sin riesgo	Bajo riesgo	Riesgo moderado	Alto riesgo	NS/NC
0	6,5% (7)	40,2% (43)	37,4% (40)	15,9% (17)

Figura 2. Pictograma codificado por colores según influencia en la conducción



Para los pacientes que reciben la medicación preparada por el Servicio de Farmacia en HD, la intervención resulta de mayor importancia. En esta situación, los destinatarios finales de los tratamientos no tienen la posibilidad de visualizar el envase de los mismos, y por tanto, tampoco la información gráfica y escrita que contienen. El farmacéutico hospitalario tiene la responsabilidad de hacer llegar estos datos de la forma más completa posible.

Los RPP ponen de manifiesto la influencia de la enfermedad y de las RAM sobre las actividades cotidianas de los pacientes. De este modo, se desprende que el 11,2% de los pacientes entrevistados detectaron una modificación en su aptitud para la conducción desde que iniciaron el tratamiento antineoplásico. La normalización del uso de RPP genera beneficios a nivel de comunicación clínico-paciente, implicando a este último en la toma de algunas decisiones⁶.

La evaluación del conocimiento y resultados percibidos previos, permite establecer las estrategias más adecuadas para conseguir transmitir a los pacientes una información suficiente y necesaria para la gestión de los riesgos asociados a su tratamiento, tales como: actualización e inclusión del apartado "Conducción y uso de máquinas" (Figura 2) en las hojas informativas para pacientes (Anexo II), elaboración de infografías de medicamentos y conducción para su exposición en la UFPE y HD, optimización de recursos en la categorización del riesgo de nuevos fármacos e implicación del equipo interdisciplinar hospitalario.

CONCLUSIÓN

La aparición de reacciones adversas asociadas a los fármacos estudiados está directamente relacionada con la percepción de cambios en la forma de conducir.

El conocimiento de la existencia de medicamentos con influencia en la conducción está ampliamente extendido, sin embargo, el pictograma de conducción actual no resulta lo suficientemente informativo para los pacientes. Identificar estas necesidades, es el punto de partida para desarrollar nuevos canales de información que aseguren su correcta comprensión.

Los profesionales sanitarios tienen la responsabilidad de cerciorarse de que la información relacionada con el tratamiento, incluyendo la referente a la afectación en la capacidad de conducir, sea comprendida por parte de los pacientes.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- DGT. Las principales cifras de la siniestralidad vial en España. Informe final 2017. [Consultado 16 octubre 2018] Disponible en <http://www.dgt.es/Galerias/seguridad-vial/estadisticas-e-indicadores/publicaciones/principales-cifras-siniestralidad/Las-principales-cifras-2017-Internet.pdf>.
- Ravera S, Monteiro SP, de Gier JJ, van der Linder T, Gómez-Talegón T, Alvarez FJ, Pil K, Verstraete A, Mallaret M, Mercier-Guyon C, Mercier-Guyon I, HeiBing M, Toulidou K, Fierro I. A European approach to categorizing medicines for fitness to drive: outcomes of the DRUID project. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;74:920-31.
- Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE Núm. 267, de 7 de noviembre de 2007:45652-45698.
- García Muñoz S, García Martínez T, Soler Company E, Pérez Pons JC, Mengual Sendra A, Montesinos Ortí S. (2017). Medicamentos de dispensación hospitalaria que pueden interferir en la conducción y su categorización según el proyecto DRUID. *Rev. OFIL* 2017,27;2:111-118.
- García Muñoz S, García Martínez T, Soler Company E, Medina Guerrero A, Seguí Gregori I, Montesinos Ortí. Medicamentos antineoplásicos intravenosos que pueden interferir en la conducción y su categorización según el proyecto DRUID. *Rev. OFIL* 2018,28;2:95-101.
- Alonso Caballero J, Ferrer Fores M. Resultados reportados por los pacientes (PROs). Madrid: Ergon ediciones; 2017. 69p.
- Ayestarán, I. (2015). Pictograma "Medicamentos y conducción": comprensión, aceptación y legibilidad. *Fármacos oftalmológicos: Categorización DRUID*. Valladolid.
- ISO 9186-1:2007, (2007). Graphical Symbols – Test Methods – Part 1: Methods for Testing Comprehensibility. ISO 9186-1.
- Grupo de trabajo sobre fármacos y conducción de vehículos. Documento de consenso sobre medicamentos y conducción en España: información a la población general y papel de los profesionales sanitarios. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Ministerio del Interior, 2016.

Anexo I

MEDICAMENTOS Y CONDUCCIÓN – Encuesta n° ____

UFPE____ Hospital de Día____ Medicamentos: _____

Sexo: Mujer__ Hombre__

Edad__

- **Tiene permiso de conducir:** Sí__ No__ **(Fin de la encuesta)**
- **Es conductor profesional:** Sí__ No__
- **Conduce actualmente:** Sí__ No__
- **Con que frecuencia:**
Diariamente__ Varios días a la semana__ Esporádicamente__
- **¿Sabe que algunos medicamentos pueden interferir en la capacidad de conducción?** Sí__ No__
- **¿Conoce la existencia del pictograma sobre conducción que aparece en los envases de algunos medicamentos?**
Sí__ No__
- **¿Sabe lo que significa este pictograma?** Sí__ No__ No sabe/no contesta__
- **¿Qué riesgo percibe para la conducción ante la observación de este pictograma?**



Conducción: ver prospecto

- Alto riesgo__
- Riesgo moderado__
- Bajo riesgo__
- Sin riesgo__
- No sabe/no contesta__

- **Desde que ha iniciado el tratamiento ha notado usted alguno de estos síntomas:**
 - Nerviosos (somnolencia, mareos, confusión, desorientación, movimientos involuntarios, convulsiones)
 - Psiquiátricos (alucinaciones visuales o auditivas, psicosis, paranoias, cambios de humor, agresividad, nerviosismo, irritabilidad, trastornos de la personalidad)
 - Oculares (visión doble, visión borrosa, reducción de la agudeza visual, fotofobia)
 - Auditivos (vértigo, pérdida auditiva, acúfenos y zumbidos)
 - Metabólicos (hipoglucemia)
 - Ninguno
- **Ha notado diferencia en su forma de conducir desde que empezó el tratamiento:**
Sí__ No__ No sabe/no contesta__

Anexo II



PharmaDrive
tufarmacéuticodeguardia.org

www.tufarmacéuticodeguardia.org

Servicio de Farmacia Hospitalaria
Servicio de Oncología Médica
Departamento de Salud Arnau de Vilanova Valencia – Llíria

ESTE FOLLETO NO SUSTITUYE AL PROSPECTO
Solo pretende ser un resumen para ayudar al paciente con su
tratamiento



**Tu
Farmacéutico
de Guardia**

OXALIPLATINO

¿QUÉ ES?

El tratamiento que va a recibir se denomina OXALIPLATINO que es un fármaco quimioterápico.

Cada medicamento se prepara en el Servicio de Farmacia individualizando las dosis, en función de su superficie corporal y estado clínico.

¿CÓMO SE ADMINISTRA?

Se administra por vía de infusión intravenosa cada 21 días, en dos horas y media aproximadamente.

CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS



Categoría I



Categoría II



Categoría III

Pueden aparecer reacciones adversas que interfieren la capacidad para conducir, especialmente durante los primeros días de tratamiento. No conduzca sin consultar con su médico/farmacéutico.

USO DE OTROS MEDICAMENTOS

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado o podría tener que utilizar otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta, a base de plantas medicinales (como Hierba de San Juan), suplementos dietéticos o productos naturales.

Pueden aumentar o disminuir el efecto del tratamiento (aumentando los efectos adversos o reduciendo su efectividad).

MANEJO DE EFECTOS ADVERSOS

Posibles efectos del tratamiento	Manejo
Neuropatía periférica: la exposición al frío con frecuencia desencadena entumecimiento, hormigueo y calambres en las manos o los pies. Este síntoma por lo general disminuye o desaparece entre los tratamientos; sin embargo, a medida que aumenta el número de tratamientos, el entumecimiento y el hormigueo tardan más en disminuir o en desaparecer.	Evite el aire frío. Protéjase del frío, que empeora estos síntomas. No beba bebidas frías o comida fría durante unos días después del tratamiento. Si los síntomas continúan por más de una semana, o interfiere en su vida diaria consulte con su médico.
Disminución de células de la serie blanca de la sangre, existiendo un mayor riesgo de infección.	Para prevenir infecciones: - lavarse las manos frecuentemente. -avisar a su médico inmediatamente si observa: catarro o sensación de quemazón al orinar.
Diarrea, náuseas, vómitos y estreñimiento.	Consulte con su médico
Disminución del número de plaquetas, existiendo mayor riesgo de sangrado o hematoma.	Para prevenir: -si se suena la nariz, hacerlo de forma suave. -evitar el estreñimiento. -lavarse los dientes con cepillo suave.
FIEBRE	Acudir a URGENCIAS inmediatamente si observa más de 38° de fiebre

Actualización de un protocolo de dosificación inicial de vancomicina en neonatos

ÁLVAREZ MARTÍN T¹, BELLÉS MEDALL MD², MENDOZA AGUILERA M¹, PASCUAL MARMANEU O¹, GARCÍA MARTÍNEZ T¹, FERRANDO PIQUERES R³

1 FEA Farmacia Hospitalaria

2 Dr. en Farmacia. Jefe de Sección en Farmacia Hospitalaria

3 Dr. en Farmacia. Jefe Servicio en Farmacia Hospitalaria

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón (España)

Fecha de recepción: 02/11/2017 - Fecha de aceptación: 31/10/2018

RESUMEN

Objetivo: El objetivo del estudio fue actualizar el protocolo de dosificación empírica inicial de vancomicina en neonatos implementado en el hospital en 2008 para alcanzar concentraciones valle superiores a 10 mcg/mL, tras la primera monitorización farmacocinética.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo de las monitorizaciones de vancomicina en neonatos realizadas durante tres años. Se recogieron los siguientes datos: peso, edad postnatal, edad gestacional, dosis, fecha de última administración y fecha de extracción. Se simuló mediante técnica bayesiana las concentraciones de vancomicina que se alcanzarían con las nuevas pautas propuestas. Para validar la propuesta de actualización en la práctica clínica, se monitorizaron los neonatos que recibieron vancomicina en nuestro centro durante dos años postimplantación del nuevo protocolo.

Resultados: Un 23,5% de los neonatos alcanzaban concentraciones valle superiores a 10 mcg/mL antes de la actualización del protocolo. La nueva propuesta consistió en modificación de dosis y/o intervalo posológico. Con la estimación bayesiana se observó que el 75% de los neonatos alcanzarían concentraciones terapéuticas en la primera monitorización farmacocinética. Tras su implantación en la práctica clínica se realizó la validación de este nuevo régimen de dosificación, confirmando que el 77,8% de los neonatos que cumplen el nuevo protocolo alcanzan concentraciones valle superiores a 10 mcg/mL tras la primera determinación.

Conclusiones: La actualización del protocolo proporciona concentraciones plasmáticas más adecuadas desde el inicio del tratamiento lo que ayudará a conseguir mejores resultados clínicos y a reducir el número de monitorización en este grupo de pacientes.

Palabras clave: **Vancomicina, neonatos, protocolo dosificación inicial.**

Updating a dosing protocol of vancomycin in neonates

SUMMARY

Introduction: The aim of the study was to update the initial empiric dosage protocol of vancomycin in neonates implemented in our hospital in 2008 to achievement trough concentrations above 10 mcg/mL after the first pharmacokinetic monitoring.

Material and methods: A retrospective observational study of vancomycin monitoring in neonates was carried out for three years. The following data were collected: weight, postnatal age, gestational age, dose, date of last administration

and date of extraction. The vancomycin concentrations that would be achieved with the proposed new guidelines were simulated. To validate the update proposal in clinical practice, the neonates who received vancomycin in our center were monitored for two years postimplantation of the new protocol.

Results: Only 23.5% of the neonates achieved trough concentrations above 10 mcg/mL before updating the protocol. The new proposal consisted of dose/interval dosing modification. It was observed that 75% of the neona-

tes achieved therapeutic concentrations in the first pharmacokinetic monitoring with the Bayesian estimate. After its implementation in clinical practice, the validation of this new dosing regimen was carried out and a 77.8% of the neonates that followed the new protocol achieved trough concentrations above than 10 mcg/mL after the first determination.

Conclusions: The updating of the protocol provides more adequate plasma concentrations from the beginning of the treatment, which will help achieve better clinical results and reduce the number of monitoring in this group of patients.

Key Words: **Vancomycin, infant, dosage.**

INTRODUCCIÓN

La vancomicina se utiliza comúnmente como terapia empírica para la sepsis neonatal tardía y se considera el tratamiento de elección para los organismos Gram-positivos incluyendo los Estafilococos Coagulasa Negativos (ECN) y Estafilococos Aureus resistente a meticilina (MARSa). A pesar de su uso generalizado, no hay un consenso en cuanto a la dosificación inicial de vancomicina en la población neonatal¹⁻³.

Un régimen de dosificación es adecuado cuando se consiguen los mejores resultados clínicos con los mínimos efectos adversos para el paciente y con el mínimo impacto en el desarrollo de resistencias. En este sentido, concentraciones plasmáticas bajas de vancomicina se han relacionado con la aparición de cepas resistentes y la administración de una dosis inicial más elevada se asocia con resultados clínicos más satisfactorios.

Ya en 2007, la guía de dosificación británica (BNFc) aumentó los niveles valle de vancomicina recomendados de 5-10 mcg/mL a 10-15 mcg/mL debido al incremento de resistencias, pero no se modificaron las dosis recomendadas⁴. Según los valores de CMI de la población europea, podría incrementarse el intervalo terapéutico de las concentraciones valle (C_{valle} o C_{min}) hasta 15-20 mcg/mL, es decir se establecen las mismas recomendaciones que en pacientes adultos^{3,5}. En las guías americanas de enfermedades infecciosas (IDSA), relacionan C_{valle} entre 10-20 mcg/mL con mayor eficacia antimicrobiana, reducción de resistencias y poca evidencia de toxicidad relacionada con la dosis, definiendo concentraciones plasmáticas valle objetivo de 15 mcg/mL⁶.

Son varios los regímenes de dosificación utilizados para vancomicina en neonatos. Las covariables más empleadas son la edad gestacional (EG) y el peso⁷, otros regímenes se basan en la EG y la edad postnatal (EPN)⁸, algunos sólo utilizan la EPN⁹, incluso hay estudios que sugieren regímenes de dosificación basados en la creatinina sérica^{10,11}. En cual-

quier caso, no se dispone de ningún régimen de dosificación validado prospectivamente en el que se alcancen C_{valle} superiores a 10 mcg/mL en un alto porcentaje de pacientes tras la primera monitorización farmacocinética¹².

En el Hospital General Universitario de Castellón se definió en 2008 un protocolo de dosificación inicial de vancomicina en neonatos teniendo en cuenta las covariables de EPN y peso cuyo objetivo terapéutico era alcanzar C_{valle} entre 5-10 mcg/mL¹³. Tras objetivar un elevado porcentaje de niveles subterapéuticos tras la primera monitorización farmacocinética, según las nuevas evidencias científicas disponibles, se constató la necesidad de actualizar el protocolo de dosificación implementado en nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

En una primera fase, se realiza un estudio observacional retrospectivo en el que se analizaron los neonatos ingresados en UCI pediátrica que habían recibido vancomicina por sospecha clínica de sepsis neonatal tardía o infección probada por bacterias grampositivas y en los que se determinaron las C_{valle} desde enero de 2012 hasta diciembre de 2014. Se excluyeron aquellos pacientes con insuficiencia renal y EPN superior a 40 días.

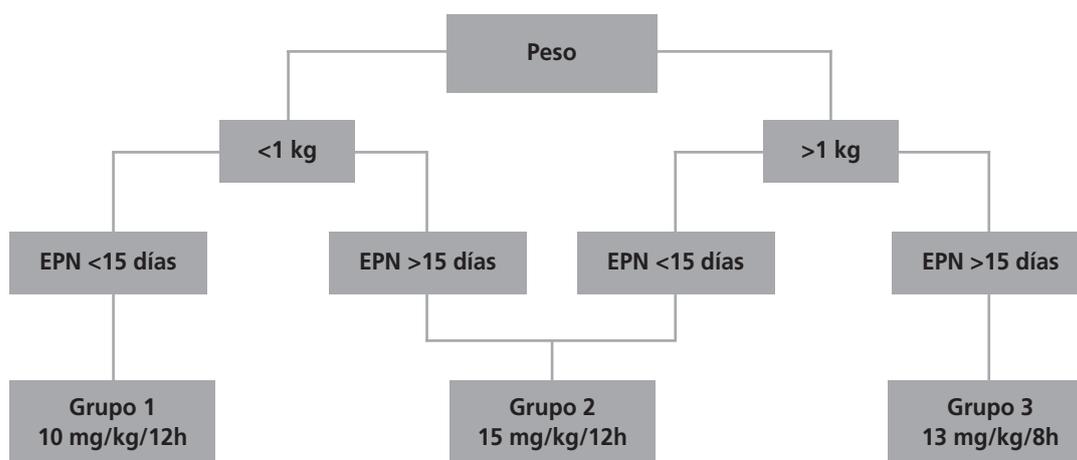
El protocolo de monitorización de vancomicina establece la obtención de una única muestra sérica correspondiente a la C_{valle} antes de la administración de la cuarta dosis. La determinación analítica del fármaco se realizó mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia a través del analizador Architect®. El límite de detección del ensayo es de 3 mcg/mL.

Se recogieron las siguientes características demográficas y farmacocinéticas: peso, EPN y EG, dosis de vancomicina, C_{valle} antes de la cuarta dosis, fecha y hora de última administración de vancomicina y, fecha y hora de extracción de la muestra.

Se evaluó la utilización del protocolo diseñado en 2008 en el hospital, el cual estratifica a los neonatos en tres grupos en función del peso y EPN (Figura 1).

Figura 1. Protocolo de dosificación inicial de vancomicina diseñado en HGUCs en 2008

Día 1: Inicio del tratamiento. Protocolo de dosificación



Día 2/3: Monitorización de la concentración sérica de la vancomicina en la tercera dosis administrada.

Número de muestras: 2

Toma de muestras:

- Concentración mínima (C_{min}): 15 min antes de la administración de la dosis de vancomicina.

- Concentración máxima (C_{máx}): 60 min después de la administración de la dosis de vancomicina.

Intervalo de concentración objetivo: C_{min}: 5-10 mg/l; C_{máx}: 20-40 mg/l.

Posteriormente, se propuso la actualización del algoritmo de dosificación inicial empírica de vancomicina; para ello, se estimaron las concentraciones plasmáticas que se obtendrían utilizando las nuevas pautas posológicas propuestas mediante técnica bayesiana, con el programa AbbotBase Pharmacokinetics System® (PKs®). El análisis farmacocinético de las concentraciones séricas de vancomicina se realizó asumiendo un modelo monocompartimental abierto con eliminación de primer orden. Para cada neonato se determinó el aclaramiento (Clp) y el volumen de distribución (Vd) de la vancomicina.

En una segunda fase del estudio, tras la implantación del nuevo esquema de dosificación de vancomicina propuesto, se evaluó la utilización del protocolo y se realizó su validación mediante el análisis de aquellos neonatos que habían recibido tratamiento con vancomicina desde enero de 2015 a diciembre de 2016.

RESULTADOS

Un total de 34 neonatos se analizaron para el diseño de la nueva propuesta de dosificación inicial de vancomicina (fase 1) y 20 neonatos fueron utilizados para la validación del nuevo protocolo en la práctica clínica (fase 2). Las principales características demográficas y parámetros farmacocinéticos de los neonatos evaluados se resumen en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los grupos poblacionales de los neonatos de la fase 1 y de la fase 2.

Respecto al perfil de utilización del protocolo del hospital diseñado en 2008, se utilizó en un 50% de los casos desde enero de 2012 a diciembre de 2014. Un 38% fueron dosificados según el protocolo de Neofax® y un 12% iniciaron con pauta de dosificación individualizada, de estos últimos, 3 llevaban dosis más altas a las establecidas en los distintos regímenes de dosificación. En la figura 2 se observan como las medianas de las C_{valle} obtenidas en la primera monitorización farmacocinética fue de 5,4 mcg/mL (4.9-8.3) con el protocolo Neofax® y 6,7 mcg/mL (5.4-9.2) con el protocolo del hospital. También se observan 2 valores muy superiores al resto, uno en cada grupo, que se excluyen de la población de estudio al no identificarse la causa de esta discrepancia.

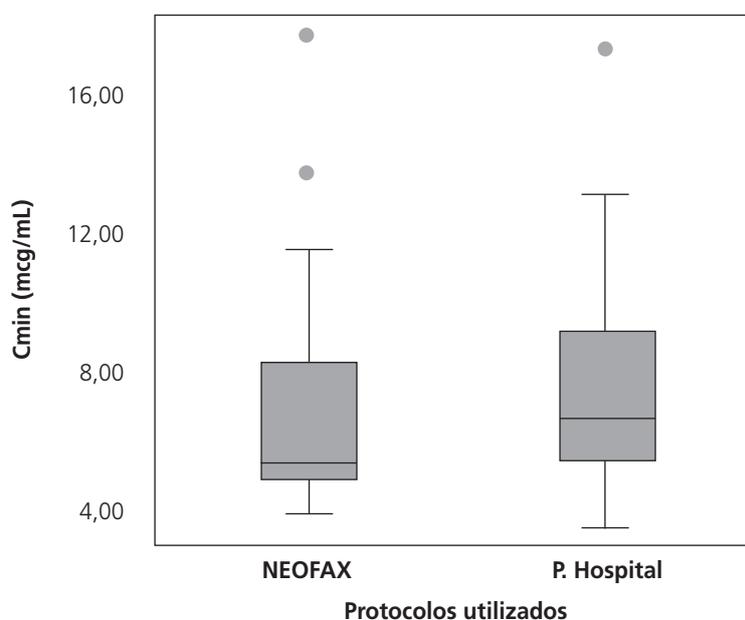
Clasificando a los pacientes conforme a los grupos definidos en el protocolo del hospital, un 3,1% pertenecía al grupo 1, un 75% al grupo 2 y un 21,9% al grupo 3. Según los distintos protocolos de dosificación empleados en la práctica clínica solo un 23,5% de los neonatos alcanzaban

Tabla 1. Características demográficas y parámetros farmacocinéticos de la población de estudio

Neonatos	Fase 1 (n=34)	Fase 2 (n=20)
Peso (Kg)	1,8±0,8	2,1±0,9
Sexo (V/M)	17/17	6/14
EP (días)	15±8	18±14
EG (semanas)	32±4,5	31±4,3
Clp (L/h)	0,182±0,189	0,137±0,087
Vd (L)	0,924±0,483	0,728±0,143

EP: edad postnatal; EG: edad gestacional; Clp: aclaramiento plasmático; Vd: volumen de distribución.

Figura 2. Distribución de las concentraciones valle (C_{valle} o C_{min}) según el protocolo utilizado

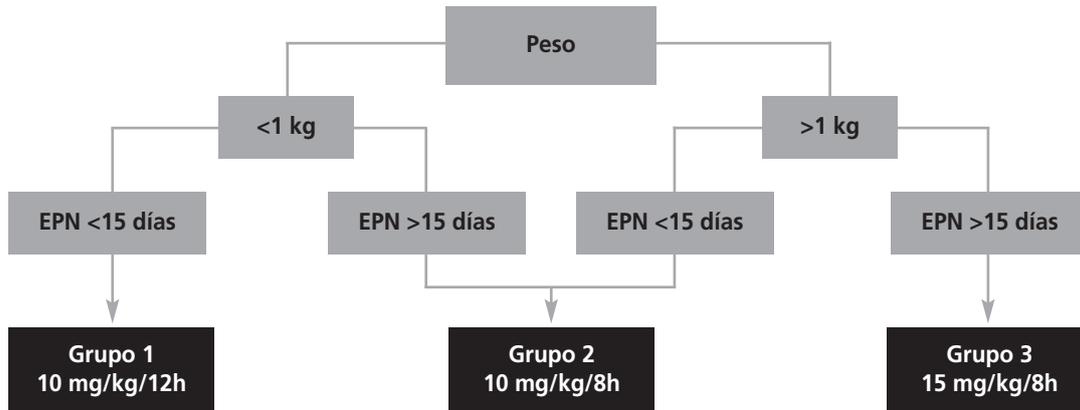


C_{valle} superiores a 10 mcg/mL, en la primera monitorización farmacocinética. Si toda la población de estudio se hubiera dosificado con el protocolo del hospital, se estimó mediante técnica bayesiana que el 31,8% de los neonatos alcanzarían niveles plasmáticos terapéuticos.

La propuesta de actualización del protocolo presenta el mismo algoritmo del protocolo inicial (Figura 3), siendo las covariables el peso y la EPN. Para conseguir el objetivo en la primera monitorización farmacocinética, se propone acortar el intervalo terapéutico en el grupo 2 pasando de 15 mg/kg/12h a 10 mg/kg/8h. En el grupo 3 se optó por incrementar la dosis total diaria de 13 a 15 mg/kg/8h y en el grupo 1 no se propuso modificación al disponer de un único paciente con C_{valle} terapéuticas (13 mcg/mL).

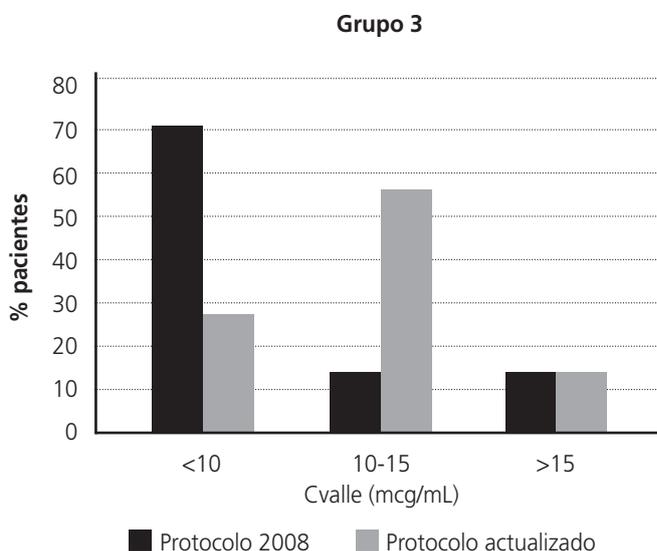
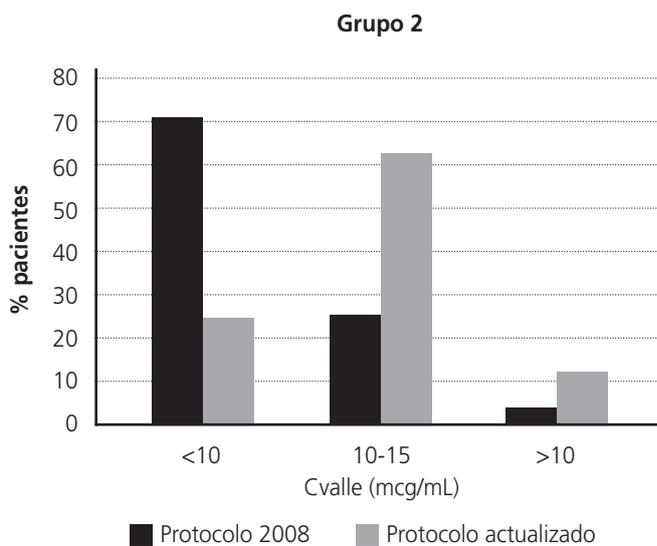
En las figuras 4a y 4b se representan las concentraciones plasmáticas estimadas con las nuevas pautas posológicas propuestas en el grupo 2 y el grupo 3. Las concentraciones valle estimadas en toda la población estudiada se resumen en la figura 5.

Figura 3. Propuesta de actualización del protocolo de dosificación inicial de vancomicina en neonatos



Numero de muestras: 1 (15 min antes de la administración de vancomicina: Cmin o Cvalle)

Figuras 4a y 4b. Porcentaje de Cvalle estimadas del protocolo actualizado frente al protocolo inicial según grupo poblacional



Los resultados de las concentraciones plasmáticas estimadas durante la primera fase del estudio fueron presentados a la Unidad de Neonatología y se acordó realizar la validación del nuevo régimen de dosificación inicial de vancomicina propuesto de forma prospectiva, pasados dos años desde su implementación. En la validación del nuevo protocolo de dosificación inicial empírica de vancomicina con 20 neonatos monitorizados, se observó que en el 55% de los casos no se cumplía el nuevo protocolo propuesto (Figura 6).

La dosificación inicial de vancomicina utilizada en los pacientes que no habían cumplido protocolo se basaba en los protocolos existentes anteriormente: Neofax (45,4%), el protocolo diseñado en el hospital en 2008 (27,3%) y una pauta individualizada (27,3%). De aquellos que cumplen protocolo, el 100% de los neonatos pertenecientes al grupo 1 y 2 alcanzaban niveles terapéuticos tras la primera monitorización. Los neonatos pertenecientes al grupo 3 obtuvieron concentraciones plasmáticas >20 mcg/mL. Se analizó la causa de la discrepancia de los valores tan altos, concluyendo que se trataba de un error en el tiempo de extracción de la muestra. Aquellos neonatos que no están dosificados con la nueva actualización del protocolo, sólo el 36,4% alcanzan niveles terapéuticos en la primera monitorización farmacocinética. La nueva propuesta de dosificación aumentó el porcentaje de neonatos con valores de Cvalle superiores a 10 mcg/mL respecto a los protocolos utilizados anteriormente (Figura 7).

DISCUSIÓN

El 23,5% de nuestra población alcanzaba niveles superiores a 10 mcg/mL tras la primera monitorización farmacocinética, este hallazgo pone de manifiesto la urgente necesidad de optimización del protocolo y la posterior validación prospectiva del nuevo régimen de dosificación propuesto. En la primera fase del estudio tras rea-

lizar la estimación bayesiana el 75% de la población estudiada alcanzaría C_{valle} terapéuticas. En la segunda fase de validación del nuevo protocolo de dosificación empírica inicial de vancomicina se confirmó la estimación realizada, ya que el 77,8% de los neonatos que cumplen el nuevo protocolo alcanzaron C_{valle} terapéuticas tras la primera determinación.

El perfil de utilización del protocolo asistencial implementado en 2008 en nuestro hospital fue de un 50%, utilizándose aún el protocolo Neofax® en un 38% de la población estudiada. Recientes estudios demuestran que las estrategias de dosificación basadas en Neofax® no logran concentraciones valle superiores a 10 mcg/mL^{12,14}. En cualquier caso, en ambos protocolos el objetivo de C_{valle} se considera subterapéutico. Tras la validación de la nueva propuesta de dosificación, el cumplimiento del nuevo protocolo fue de un 45%. El escaso cumplimiento del protocolo de dosificación empírica inicial de vancomicina realizado en 2008 y de la actualización propuesta en 2014, justifica que la protocolización en la práctica clínica es un proceso dinámico que requiere de una evaluación continua para garantizar su utilidad. Además, en nuestro entorno resulta necesario debido a las nuevas evidencias científicas disponibles.

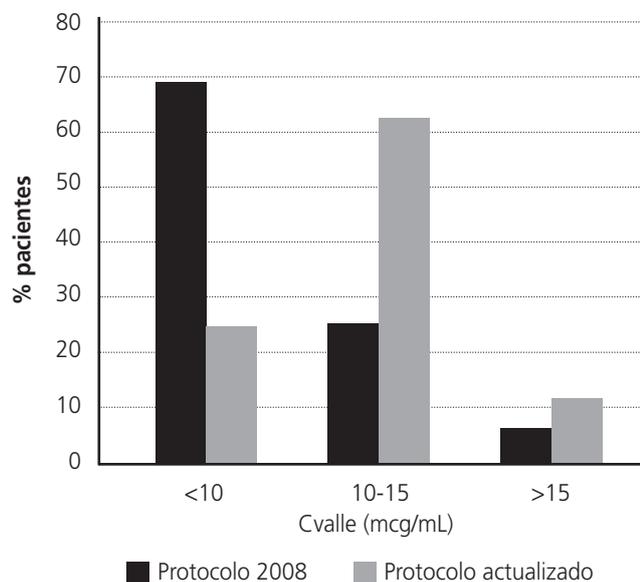
En la actualización del protocolo se decide continuar con el algoritmo definido inicialmente ya que los tres grupos poblacionales resultan de fácil identificación, considerando el peso y la EPN, siendo el peso una de las covariables más significativas en la dosificación de vancomicina en neonatos¹⁵.

La estrategia de actualización se basa en la farmacodinamia de la vancomicina. Se trata de un antibiótico con actividad dependiente del tiempo y un efecto postantibiótico de moderado a prolongado^{16,17}. Por lo tanto, el objetivo terapéutico consiste en maximizar la exposición sistémica del fármaco recibido y que las concentraciones plasmáticas se sitúen siempre por encima de unas concentraciones mínimas. Además, exposiciones prolongadas a concentraciones subóptimas pueden conducir a una erradicación bacteriana incompleta o a una aparición de resistencias a la vancomicina, por lo que no se conseguiría un tratamiento antimicrobiano óptimo.

Para realizar la validación del nuevo protocolo se asumió un modelo farmacocinético monocompartimental con eliminación de primer orden. La mayor parte de los modelos utilizados desde hace tiempo para estimar las concentraciones de vancomicina en neonatos son de este tipo^{11,18-20}, no obstante, también se han utilizado modelos bicompartimentales²¹. Un estudio en el que se evalúa el perfil farmacocinético de vancomicina en neonatos muestra ventajas mínimas del modelo bicompartimental sobre el modelo monocompartimental²².

Tras la estimación bayesiana con el nuevo protocolo, el 75% de la población estimada conseguiría C_{valle} superiores al objetivo terapéutico (10 mcg/mL), sólo un 25% obtendría niveles subterapéuticos. Un 12,5% de los neonatos presentarían concentraciones superiores a 15 mcg/mL, pero en ninguno se superarían los 20 mcg/mL. Hay estudios en los que se recomienda una estrecha monitorización en aquellos

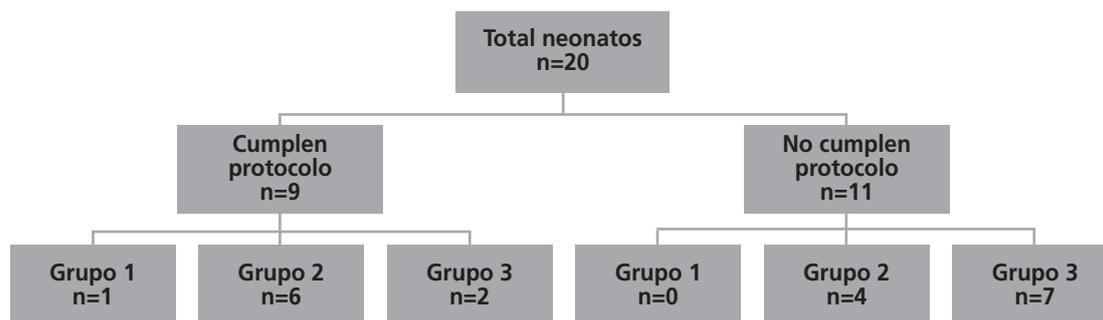
Figuras 5. Porcentaje de C_{valle} estimadas del protocolo actualizado frente al protocolo inicial



pacientes con C_{valle} superiores a 15 mcg/mL²³. No obstante, otros autores no asocian una mayor tasa de nefrotoxicidad inducida por vancomicina con C_{valle} superiores a 15-20 mcg/mL²⁴.

La validación de la implantación del nuevo protocolo de dosificación propuesto confirma las estimaciones realizadas en el grupo 2, ya que el 100% de los neonatos alcanzaron C_{valle} entre 10-15 mcg/mL. En el grupo 1 no hubo modificación de la posología en el nuevo protocolo y solo se dispone de un paciente que alcanza C_{valle} terapéuticas. En el grupo 3 solo hay 2 pacientes que cumplen el nuevo protocolo, ambos presentan C_{valle} superiores a 20 mcg/mL, se estimó mediante técnica bayesiana en PKs® considerando que los resultados se trataban de una concentración máxima (C_{max}). Tras analizar esos resultados se concluyó que los niveles obtenidos eran concentraciones máximas, ya que además estos neonatos previamente llevaban tratamiento con gentamicina, aminoglucósido que se monitoriza: C_{valle} y C_{max}. Un 42,8% de los neonatos pertenecientes al grupo 3 que no cumplen el protocolo están infradosificados.

Existen algunas limitaciones en este estudio. En primer lugar, debido al diseño retrospectivo del estudio la obtención de datos conlleva a la aparición de sesgos. Se excluyen dos pacientes por tener C_{valle} muy superiores a la población estudiada en la fase 1 del estudio. Se revisó si existía algún error en el tiempo de extracción de la muestra plasmática, pero no se identificó la causa de esta discrepancia. Sin embargo, en los 2 neonatos de la fase 2 del estudio que se obtienen niveles superiores al resto sí se averiguó la discrepancia. En segundo lugar, la estimación bayesiana solo se realiza con la primera monitorización farmacocinética en la mayor parte de los sujetos, al no disponer de varias determinaciones de niveles plasmáticos de un mismo paciente, por lo que existe un menor poder de predicción en las concentraciones plasmáticas. No obstante, al realizar la validación del nuevo protocolo con un segundo grupo de pacientes se observa un aumento del porcentaje de las C_{valle} >10 mcg/mL.

Figura 6. Neonatos analizados en la validación del nuevo protocolo

El tamaño de la muestra es limitado ($n=32$) y el número de pacientes validados fue aún menor ($n=20$), puede explicarse porque el protocolo de sepsis del recién nacido de la Asociación Española de Pediatría recomienda la administración de ampicilina y gentamicina²⁵. Vancomicina se considera el tratamiento de elección para los organismos Gram-positivos, incluyendo los Estafilococos Coagulasa Negativos (ECN) y Estafilococos Aureus resistente a la meticilina (MARSA), no obstante existen otras alternativas de tratamiento, sobre todo, cuando se trata de bacterias persistentes²⁶. En nuestro centro hemos observado que su utilización ha disminuido en los últimos años, a favor del Linezolid. Dada la dificultad de obtener una muestra mayor, es necesario realizar estudios multicéntricos más amplios que puedan incrementar el número de pacientes y poder realizar estimaciones más adecuadas para los grupos 1 y 3.

La actualización del protocolo de dosificación de vancomicina en neonatos ha sido aprobada por la Comisión de Calidad del hospital y forma parte del protocolo de la UCIN para el diagnóstico y tratamiento precoz de la sepsis neonatal tardía.

En resumen, con este nuevo régimen de dosificación de vancomicina en neonatos aumenta en más de un 50% los neonatos que alcanzan concentraciones plasmáticas terapéuticas tras la primera monitorización farmacocinética. En este sentido, la actualización del protocolo proporcionará concentraciones plasmáticas más adecuadas desde el inicio del tratamiento lo que ayudará a conseguir mejores resultados clínicos; así como, reducir el número de monitorizaciones farmacocinéticas en este grupo de pacientes.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Madigan T, Teng CB, Koshaij J, Johnson KR, Graner KK, Banerjee R. Optimization of Vancomycin Dosing in very low- birth- weight preterm neonates. *Am J Perinatol*. 2015;32(1):83-86.
- Dersch-Mills D, Bengry T, Akierman A, Alshaiikh B, Yusuf K. Assessment of initial vancomycin dosing in neonates. *Paediatr Child Health*. 2014;19(6):30-34.
- Sinkeler F, de Haan T, Hodiadmont C, Bijleveld Y, Pajkrt D, Mathot R. Inadequate vancomycin therapy in term and preterm neonates: a retrospective analysis of trough serum concentrations in relation to minimal inhibitory concentrations. *BMC Pediatrics*. 2014;14:193-199.
- Petrie K, O'Brien C, Bhushan S, Tonna A. Neonatal vancomycin trough level audit using British National Formulary of Children dosing. *Arch Dis Fetal Neonatal*. 2015;100:F278-279.
- Kim J, Walker SA, Iaboni DC, Walker SE, Ellingsen M, Dunn MS, et al. Determination of vancomycin pharmacokinetics in neonates to develop practical initial dosing recommendations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2830-40.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove S, Daum S, Fridkin S, Gorwitz R. Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America for the treatment of me-

thicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Adult and Children. *Clin Infect Dis*. 2011;1:38.

7. Paediatric Formulary Committee. BNF for Children 2014-2015. London: BMJ Group, Pharmaceutical Press, and RCPCH Publications, 2014.

8. Young TE. *Magnum B. Neofax 24ND* ed. Montvale, NJ, USA: Thomson Reuters; 2011.

9. De Hoog M, Mouton JM, van den Anker JN. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(7):417-440.

10. Grimsey C, Thomson AH. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1999;81(3):221-227.

11. de Hoog M, Schoemaker RC, Mouton JW, van den Anker JN. 2000. Vancomycin population pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 67:360-367.

12. Vandendriessche A, Allegaert K, Cossey V, Naulaers G, Saegeman V, Smits A. Prospective validation of neonatal vancomycin dosing regimens is urgently needed. *Current Therapeutic Research*. 2014;76:51-57.

13. Juan M, Ferriols R, Tosca R, Alós M. Diseño y validación de un esquema de dosificación de vancomicina en neonatos prematuros. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68 (2):117-23.

14. Ringenberg T, Robinson C, Meyers R, Degnan L, Shah P, Siu A, et al. Achievement of therapeutic vancomycin trough serum concentrations with empiric dosing neonatal intensive care unit patients. *Paediatr Drugs*. 2015. DOI:10.1097/INF.0000000000000664.

15. Roberts JK, Stockmann C, Constance JE, Stiers J, Spigarelli M, Ward R, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of antibacterials, antifungals and antivirals used most frequently in neonates and infants. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(7):581-610.

16. Canut A, Aguilar L, Cobo J, Jiménez M, Rodríguez-Gascon A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(1):48-57.

17. Revilla Cuesta N. Análisis farmacocinético-farmacodinámico de vancomicina en pacientes de UCI. Universidad de Salamanca. 2009.

18. Anderson BJ, Allegaert K, Van den Anker JN, Cossey V, Holford NH. 2007. Vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates and the prediction of adult clearance. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:75-84.

19. Bhongsatiern JJ, Stockman C, Roberts J, Yu T, Korgenski K, Spigarelli M, et al. Evaluation of vancomycin use in late-onset neonatal sepsis using the AUC24/MIC \geq 400 target. 2015. DOI:10.1097/ftd.

20. Stockmann C, Herch A, Roberts J, Bhongsatiern J, Korgenski E, Spigarelli M, et al. Predictive performance of vancomycin population pharmacokinetic model in neonates. *Infect Dis Ther*. 2015;4(2):187-98.

21. Capparelli EV, Lane JR, Romanowski GL, McFeely EJ, Murray W, Sousa P. The influences of renal function and maturation on vancomycin elimination in newborns and infants. *J Clin Pharmacol*. 2001;41:927-934.

22. Lo YL, van Hasselt JG, Heng SC, Lim CT, Lee TC, Charles BG. Population pharmacokinetics of vancomycin in premature Malaysian neonates: identification of predictors for dosing determination. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(6):2626-32.

23. Cies JJ, Shankar V. Nephrotoxicity in patients with vancomycin trough concentrations of 15-20 $\mu\text{g/ml}$ in a pediatric intensive care unit. *Pharmacotherapy*. 2013;33(4):392-400.

24. McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriawaki T, Deveikis A, Le J. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr*. 2011;153(3):422-6

25. Fernández B, López J, Coto GD, Ramos A, Ibáñez A. Sepsis del recién nacido. *Protocolos Diagnóstico Terapéutico de la AEP: Neonatología*. 2008.

26. Gkentzi D, Kolyva S, Spiliopoulou I, Marangos M, Dimitriou G. Treatment Options for Persistent Coagulase Negative Staphylococcal Bacteremia in Neonates. *Curr Pediatr Rev*. 2016;12(3):199-208.

Adecuación de dosis de anticoagulantes orales directos en un Área de Gestión Sanitaria

GUIASADO-GIL AB¹, HERRERA-HIDALGO L¹, CANTILLANA-SUÁREZ MG², SÁNCHEZ-PEDROSA A², SABORIDO-CANSINO C²

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)

2 Servicio de Farmacia. Área de Gestión Sanitaria Sevilla Sur. Sevilla (España)

Fecha de recepción: 22/03/2018 - Fecha de aceptación: 18/06/2018

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: Evaluar la adecuación de la dosis prescrita de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y valorar el grado de aceptación de la intervención farmacéutica (IF) por parte de los facultativos tras la emisión de recomendaciones de ajuste de dosis por el Servicio de Farmacia.

Pacientes: Estudio prospectivo realizado por el Servicio de Farmacia de un Área de Gestión Sanitaria sobre pacientes adultos con diagnóstico de FANV y con prescripción activa de ACOD entre julio y agosto de 2017. La variable principal fue el grado de adecuación posológica, y como variable secundaria se midió el porcentaje de aceptación de la IF. La revisión de dosis se realizó en base al informe para el uso de ACOD en la prevención del ictus y la embolia sistémica

en pacientes con FANV de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y las fichas técnicas de cada medicamento. Los pacientes con inadecuación de dosis, se clasificaron en infradosificados o sobredosificados. **Resultados:** Se identificaron 60 (9%) prescripciones inadecuadas, el 75% por sobredosificación. Su distribución por principio activo fue: 23 dabigatrán, 30 rivaroxabán, 2 apixabán y 5 edoxabán. Se comunicaron 52 casos de prescripciones inadecuadas. El grado de aceptación de la IF fue del 26,9%. No hubo ninguna modificación de dosis en los pacientes infradosificados.

Conclusiones: El número de pacientes con dosis inadecuadas de ACOD fue bajo, la mayoría por sobredosificación. El grado de aceptación de la IF fue relativamente bajo, especialmente en pacientes infradosificados.

Palabras clave: **Dabigatrán, rivaroxabán, edoxabán, apixabán, fibrilación auricular, dosificación.**

Dose adjustment of direct oral anticoagulants in a Healthcare Management Area

SUMMARY

Background and objectives: To evaluate the adequacy of the prescribed dose of direct oral anticoagulants (DOAC) in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf) and to assess the percentage of acceptance of pharmaceutical intervention (PI) by physicians after the issuance of dosage adjustment recommendations by the Pharmacy Service.

Patients: Prospective study conducted by the Pharmacy Service of a Healthcare Management Area for adult pa-

tients diagnosed with NVAf and with active prescription of DOAC during July and August of 2017. The main variable was the dose adequacy, and as secondary variable, the percentage of acceptance of the PI was measured. The dose review was performed based on the report for the use of DOAC in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with NVAf by "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)" and the technical specifications of each drug. Patients with inadequate dose were

classified as underdosed or overdosed. **Results:** 60 (9%) inadequate prescriptions were identified, 75% due to overdosage. The distribution by drug was: 23 dabigatran, 30 rivaroxaban, 2 apixaban and 5 edoxaban. Fifty-two cases of inadequate prescriptions were reported. The percentage of acceptance of the PI was 26.9%. There was no dose modification in the underdosed patients.

Conclusions: The number of patients with inadequate dose of DOAC was low, mostly due to overdosage. The percentage of acceptance of the PI was relatively low, especially in underdosed patients.

Key Words: **Dabigatran, rivaroxaban, edoxaban, apixaban, atrial fibrillation, dosage.**

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular afecta aproximadamente al 2% de la población general, cifra que aumenta con la edad y la presencia de otras comorbilidades^{1,2}. La gran mayoría de los pacientes con fibrilación auricular precisan anticoagulación oral^{2,3}. La anticoagulación con warfarina y acenocumarol disminuye el riesgo de ictus isquémico y embolismo sistémico, y ha sido durante décadas el único tratamiento anticoagulante oral disponible⁴.

La aparición de nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como el inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) han proporcionado una alternativa en el tratamiento anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). Estos fármacos presentan beneficios, pero también inconvenientes como la no disponibilidad de antídoto (salvo para dabigatrán), no se pueden eliminar mediante diálisis debido a su alta unión a proteínas plasmáticas (excepto dabigatrán), tienen escasa experiencia de uso y se desconoce su seguridad a largo plazo. De ahí que su utilización se haya discutido ampliamente en las agencias reguladoras, entre ellas la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que publicó en 2016 un informe con los criterios y recomendaciones generales para el uso de ACOD en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV⁵.

Además, a diferencia de los antagonistas de la vitamina K (AVK), los ACOD se administran en regímenes de dosis fija en pacientes con FANV. El empleo de dosis fijas en pacientes con función renal deteriorada, de edad avanzada y/o con comorbilidad importante aumenta el riesgo de administrar dosis subterapéuticas o excesivas.

Los objetivos del estudio fueron: evaluar la adecuación de la dosis prescrita de ACOD en base a los criterios generales recomendados por la AEMPS y valorar el grado de aceptación de la intervención farmacéutica (IF) por parte de los facultativos tras la emisión de recomendaciones de ajuste de dosis por el Servicio de Farmacia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio prospectivo llevado a cabo en un Área de Gestión Sanitaria formada por un hospital de especialidades y 30 centros de salud, que atiende una población asignada de 406.701 pacientes. El estudio fue realizado por el Servicio de Farmacia y se dividió en las siguientes fases:

- Primera fase: revisión de los pacientes por el Servicio de Farmacia. Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de FANV y con prescripción activa en receta electrónica de un ACOD entre los meses de julio y agosto de 2017. Se tuvieron en cuenta todas las presentaciones comerciales disponibles hasta el momento del estudio.

La selección de pacientes se realizó a través de la base de datos de facturación de recetas MicroStrategy®, perteneciente al Servicio Andaluz de Salud. Este programa recoge los datos derivados de la prescripción y dispensación de medicamentos y productos sanitarios por parte de los diferentes profesionales sanitarios.

La revisión de dosis se realizó en base al informe para el uso de ACOD en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV de la AEMPS⁵ y las fichas técnicas de cada uno de los ACOD⁶⁻⁹.

La recogida de datos se hizo mediante consulta de la historia clínica electrónica DIRAYA-AP® y del sistema informatizado de prescripción electrónica Prescripciones 5®.

En esta primera fase se excluyeron los pacientes con datos incompletos en la historia clínica que impedían la valoración.

- Segunda fase: revisión por los facultativos de Atención Primaria de los pacientes con inadecuación posológica. La vía de comunicación elegida fue el envío de correos electrónicos a los directores de las Unidades de Gestión Clínica de Atención Primaria para la difusión a todos los profesionales médicos. Desde la fecha del envío, los facultativos dispusieron de un mes para la revisión de la información proporcionada por el Servicio de Farmacia.

Los criterios de exclusión de esta fase fueron: exitus, prescripciones pasivas o modificadas antes de la intervención y prescripciones de pacientes adscritos a otras Áreas Sanitarias.

- Tercera fase: revisión del grado de aceptación de la intervención realizada un mes después de la difusión de los resultados de la revisión mediante consulta del sistema informatizado de prescripción electrónica Prescripciones 5®.

Variables

Las variables de recogidas fueron: demográficas y clínicas (edad y diagnóstico que justificaba la indicación de tratamiento), posología de los ACOD prescritos y aceptación de la IF.

La variable principal del estudio fue el grado de adecuación posológica, y como variable secundaria se midió el porcentaje de aceptación de la IF.

Para evaluar la adecuación posológica se tuvieron en cuenta las siguientes recomendaciones de dosis:

- Dabigatrán: 150 mg cada 12 horas. Salvo para pacientes de edad ≥ 80 años o en tratamiento concomitante con verapamilo a los que se recomienda dabigatrán 110 mg cada 12 horas.
- Rivaroxabán: 20 mg cada 24 horas. Salvo para pacientes con aclaramiento de creatinina (Cl) < 50 ml/min a los que se recomienda rivaroxabán 15 mg cada 24 horas.
- Apixabán: 5 mg cada 12 horas. Salvo para pacientes que cumplen al menos 2 de los siguientes 3 criterios: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl y Cl < 30 ml/min, a los que se recomienda apixabán 2,5 mg cada 12 horas.
- Edoxabán: 60 mg cada 24 horas. Salvo para pacientes que cumplen al menos 1 de los siguientes 3 criterios: Cl < 50 ml/min, peso corporal ≤ 60 kg y tratamiento con inhibidores de la glicoproteína P como ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol, a los que se recomienda edoxabán 30 mg cada 24 horas.

Los pacientes con inadecuación de dosis, se clasificaron en infradosificados o sobredosificados según la dosis diaria total estuviera por debajo o por encima de lo recomendado respectivamente. Se calculó el porcentaje de pacientes con dosis no adecuadas y el porcentaje de pacientes infradosificados y sobredosificados.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas recogidas. En el caso de las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación típica y rango). Para las varia-

bles cualitativas se calculó la distribución de frecuencias (frecuencia absoluta y porcentaje). Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 23®.

RESULTADOS

En la primera fase, se incluyeron 712 pacientes con prescripciones de ACOD. La distribución de pacientes según ACOD y edad se refleja en la tabla 1. Se excluyeron 49 pacientes por ausencia de datos en la historia clínica. En los 663 pacientes incluidos se identificaron 60 (9%) prescripciones inadecuadas, siendo el 75% de las mismas por sobredosificación y el resto por dosis inferior a la indicada según la situación del paciente, tal y como se refleja en la tabla 2.

En el caso de dabigatrán se identificaron 23 pacientes (7,3%) con prescripción inadecuada de los cuales:

- Infradosificados: 8 pacientes con prescripción de dabigatrán 75 mg cada 12 horas.
- Sobredosificados: 14 pacientes con 80 o más años y 1 paciente con prescripción de verapamilo concomitante a dabigatrán 150 mg cada 12 horas.

Entre los pacientes con prescripción de rivaroxabán se encontraron 30 pacientes (16,3%) con prescripciones inadecuadas:

- Infradosificados: 7 pacientes con prescripción de rivaroxabán 10 mg cada 24 horas.
- Sobredosificados: 23 pacientes con prescripción de rivaroxabán 20 mg cada 24 horas y CI <50 ml/min.

No se identificó ningún paciente con prescripción inadecuada de apixabán en base a su peso corporal. Sin embargo, 2 pacientes (3,2%) estaban sobredosificados debido a que cumplían los criterios de edad y creatinina sérica elevada y estaban tratados con apixabán 5 mg cada 12 horas.

Respecto a edoxabán, 5 pacientes (4,9%) presentaron prescripciones inadecuadas, eran pacientes sobredosificados que recibían edoxabán 60 mg cada 24 horas: 3 de ellos presentaban CI <50 ml/min y 2 con prescripción concomitante de dronedarona.

En la segunda fase se excluyeron 8 de los 60 pacientes incluidos previamente: 2 por exitus, 3 por modificación previa de la prescripción y 3 pertenecientes a centros de salud de otras Áreas. Finalmente, se seleccionaron 52 pacientes para los cuales se comunicaron las prescripciones inadecuadas.

En la tercera fase, el grado de aceptación global de la IF fue del 26,9% (n=14). Los facultativos modificaron dosis en 14 casos de sobredosificaciones. No hubo ninguna modificación de dosis en los pacientes notificados con infradosificaciones.

La tabla 3 recoge detalladamente los resultados de la segunda y tercera fase.

DISCUSIÓN

Este estudio demostró que, aproximadamente, 1 de cada 10 pacientes con FANV y prescripción de ACOD para la prevención del ictus y la embolia sistémica presentó inadecuación de dosis según los criterios y recomendaciones generales de la AEMPS, tratándose en la mayoría de los casos de sobredosificaciones. El fármaco que se prescribió

Tabla 1. Distribución de pacientes según ACOD prescrito y datos demográficos

ACOD	Nº pacientes	Edad media (años)
Dabigatrán	315	74±10
Rivaroxabán	233	71±10
Apixabán	62	83±3
Edoxabán	102	72±10

con mayor frecuencia a una dosis inadecuada fue rivaroxabán. El grado de aceptación de la IF fue relativamente bajo, sobre todo en pacientes infradosificados.

Con respecto a las prescripciones de los distintos ACOD, parece lógico que fuese dabigatrán el que presentó un mayor número de prescripciones, ya que es el ACOD que se comercializó en primer lugar, tiene más experiencia de uso y es el único de su grupo que permite el manejo de las sobredosificaciones mediante diálisis y/o el uso de antídoto específico. El siguiente más prescrito fue rivaroxabán. Edoxabán, pese a que ha sido el último en comercializarse, presentó más prescripciones que apixabán. Esto puede deberse a la preferencia de prescriptores y pacientes por fármacos con una sola administración diaria. Actualmente, no se dispone de estudios de uso de ACOD en otras Áreas Sanitarias nacionales por lo que no se pueden establecer comparaciones.

Rivaroxabán, presentó mayor número de inadecuaciones, la mayoría de ellas por falta de ajuste de dosis a la función renal del paciente. Aproximadamente, el 20% de los pacientes tratados con rivaroxabán tuvieron que excluirse debido a la ausencia en la historia clínica de datos que permitieran la estimación del aclaramiento de creatinina en el momento del estudio. Este dato concuerda con un estudio de adecuación en el que no fue posible calcular el aclaramiento de creatinina en el 18% de los pacientes por falta de datos en la historia clínica¹⁰. La sobredosificación en pacientes con insuficiencia renal ha estado asociada también a edoxabán y apixabán de forma menos significativa. Es necesario resaltar la importancia de la recomendación de la AEMPS de monitorizar la función renal en todos los enfermos, antes de iniciar tratamiento y durante el mismo, al menos una vez al año, para ajustar el tratamiento anticoagulante y evitar la aparición de sangrados y otros efectos adversos⁵.

El porcentaje global de inadecuación posológica fue bajo lo que indica que la mayoría de facultativos aplican correctamente los criterios de ajuste de dosis. Un resultado similar se obtuvo en un estudio nacional llevado a cabo en el centro de salud La Paz (Badajoz) donde en 4 de los 39 pacientes (10,3%) la dosificación del ACOD se consideró inadecuada¹¹. En un estudio retrospectivo llevado a cabo en pacientes de distintas regiones de Estados Unidos con prescripción de ACOD, en el que se valoró la adecuación de las prescripciones a las recomendaciones americanas, aproximadamente, 1 de cada 6 pacientes (16,6%) presentaba una prescripción inadecuada de ACOD, siendo la infradosificación la causa más común y rivaroxabán el fármaco con mayor proporción de inadecuaciones¹². Este resultado concuerda con los de este estudio, salvo

Tabla 2. Resultados de la revisión de las dosis de ACOD por parte del Servicio de Farmacia

ACOD	Nº pacientes incluidos (%)	Nº prescripciones inadecuadas (%)	Nº pacientes infradosificados (%)	Nº pacientes sobredosificados (%)
Total pacientes	663	60 (9%)	15 (25%)	45 (75%)
Dabigatrán	315 (47,5%)	23 (7,3%)	8 (34,8%)	15 (65,2%)
Rivaroxabán	184 (27,8%)	30 (16,3%)	7 (23,3%)	23 (76,7%)
Apixabán	62 (9,6%)	2 (3,2%)	0 (0%)	2 (100%)
Edoxabán	102 (15,4%)	5 (4,9%)	0 (0%)	5 (100%)

Tabla 3. Pacientes incluidos en la segunda fase y pacientes con prescripciones modificadas por los facultativos de Atención Primaria

ACOD inadecuados comunicados	Nº pacientes incluidos	Nº pacientes con prescripción modificada (%)
Total pacientes	52	14 (26,9%)
Dabigatrán	Infradosificados	6
	Sobredosificados	14
Rivaroxabán	Infradosificados	7
	Sobredosificados	20
Apixabán	Sobredosificados	2
Edoxabán	Sobredosificados	3

en el hecho de que la infradosificación fue más frecuente. Esto puede deberse a diferencias en la metodología del estudio ya que, por ejemplo, no se tuvieron en cuenta las interacciones para valorar la adecuación. Otros estudios han obtenido un mayor grado de inadecuación. En un hospital turco, el porcentaje de inadecuaciones fue de 23% en rivaroxabán y 42% en dabigatrán¹³, mientras que en un análisis australiano se constató un 40% de inadecuación¹⁴.

En cuanto al impacto de la IF, no existen estudios que permitan establecer comparaciones. Debido a que los ACOD son medicamentos frecuentemente indicados por médicos de atención especializada, la prescripción inducida podría haber influido en el resultado de esta variable. Por otro lado, el hecho de que no se aceptaran intervenciones en pacientes infradosificados posiblemente esté relacionado con la intención de prevenir hemorragias en pacientes con mayor susceptibilidad.

La escasa aceptación de las intervenciones propuestas resalta la necesidad de vías de comunicación ágiles y efectivas entre farmacéuticos y médicos del Área. Inicialmente, la notificación por correo electrónico fue la vía de comunicación elegida ya que las experiencias previas con la notificación en formato papel no habían sido exitosas y los sistemas de prescripción electrónica actuales carecen de esta función. Sin embargo, en el futuro, con el fin de obtener un mayor grado de respuesta, se propondrán medidas alternativas como sesiones clínicas en los Centros de Atención Primaria o contacto telefónico directo con el profesional implicado en la prescripción.

Respecto a las limitaciones del estudio, no se tuvieron en cuenta las recomendaciones de reducción de dosis de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal moderada (CI 30-49 ml/min) y/o edad 75-79 años cuando el riesgo hemorrágico es alto, por la dificultad de valorar este riesgo con los datos disponibles en la historia clínica. Además, hay que tener en cuenta que, al ser medicamentos sujetos a visado, los criterios de ajuste de dosis son habitualmente revisados por el farmacéutico que concede la autorización de financiación, por lo que los resultados pueden estar infraestimados. Otra limitación es la vía de comunicación empleada, ya que la transmisión de información no fue directa con el facultativo responsable del paciente sino a través del director de la Unidad por lo que existe la posibilidad de que ésta no llegase al destinatario final durante el periodo establecido para la revisión.

Serían necesarios más estudios que valorasen las implicaciones clínicas de las inadecuaciones en términos de aparición de eventos tromboticos y hemorrágicos.

CONCLUSIONES

El número de pacientes con FANV con dosis inadecuadas de ACOD fue bajo. En el análisis por principio activo, se observó que la mayor inadecuación se dio en los pacientes con rivaroxabán, sin embargo, no fue el fármaco más prescrito. La mayoría de inadecuaciones fueron por sobredosificación, siendo las principales causas la falta de ajuste a la función renal y/o edad del paciente. El grado de aceptación de la IF fue relativamente bajo, especialmente en pacientes infradosificados.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:639-54.
2. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:47-53.
3. Lip GY, Rushton-Smith SK, Goldhaber SZ, Fitzmaurice DA, Mantovani LG, Goto S, et al. Does sex affect anticoagulant use for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation? The prospective global anticoagulant registry in the FIELD-Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8 2 Suppl 1:S12-20.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [consultado 22.02.2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Dabigatrán (Pradaxa®) [consultado 22.02.2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442011/FT_08442011.pdf.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Rivaroxabán (Xarelto®) [consultado 22.02.2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08472021/FT_08472021.pdf.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Edoxabán (Lixiana®) [consultado 22.02.2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/115993005/FT_115993005.pdf.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Apixabán (Eliquis®) [consultado 22.02.2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/111691009/FT_111691009.pdf.
10. Flynn D, Murphy P. Audit of New Oral Anticoagulant Monitoring in a General Practice: are Patients Having Their Renal Function Checked? *Ir J Med Sci.* 2015;184:S249-S344.
11. Rodríguez Pérez L, Capilla Lozano F, Gallego Fuentes R, Buitrago F. Nuevos anticoagulantes en la población con fibrilación auricular en un centro de salud urbano. *Med Clin.* 2016;146(6):279-281.
12. Shrestha S, Baser O, Kwong WJ. Effect of Renal Function on Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Direct Oral Anticoagulants Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Pharmacother.* 2018;52(2):147-153.
13. Basaran O, Filiz Basaran N, Cekic EG, et al. Prescription patterns of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation (PROPER study). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23:384-391.
14. Pattullo CS, Barras M, Tai B, McKean M, Donovan P. New oral anticoagulants: appropriateness of prescribing in real-world setting. *Intern Med J.* 2016;46:812-818.

abbvie

LA INNOVACIÓN
Y LA CIENCIA,
NUESTRA PASIÓN.
MEJORAR LA SALUD
DE LAS PERSONAS,
NUESTRA RAZÓN
DE SER.

AbbVie nace como una compañía biofarmacéutica de vanguardia que aúna el espíritu innovador de la biotecnología con la solidez de una compañía farmacéutica.

La pasión impulsa nuestra ciencia, permitiéndonos desarrollar nuevos tratamientos capaces de mejorar la salud de las personas.

Porque cada vida es importante, trabajamos para estar a la altura.

www.abbvie.es

PERSONAS. PASIÓN.
POSIBILIDADES.



Encuesta de conocimientos y prácticas de la población relacionados al uso responsable de antibióticos

CONTE VALDES EI¹, MORALES ARAUZ Y², HERRERA BALLESTEROS V¹, ZAMORANO CASTILLERO C³, NIÑO HALL C¹, GÓMEZ QUINTERO B¹, TORO LOZANO J³

1 Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud. Panamá (República de Panamá)

2 Universidad Latina de Panamá (República de Panamá)

3 Caja de Seguro Social (República de Panamá)

Fecha de recepción: 26/04/2018 - Fecha de aceptación: 10/07/2018

RESUMEN

Objetivo: Identificar los conocimientos y prácticas de la población relacionados al uso responsable de antibióticos.

Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal donde se aplicó una encuesta a personas mayores de edad, a conveniencia, durante un periodo de 4 horas, que salían de una de las 130 farmacias privadas seleccionadas previamente en forma aleatoria sistemática, en las 4 ciudades de mayor importancia del país. Las encuestas fueron aplicadas por estudiantes de farmacia, en octubre 2015 a 1.264 participantes. Resultados: El 83% de los encuestados manifestó que tomó antibióticos en los 6 últimos meses, el 64% de las personas señaló los nombres de los antibióticos tomados y el 76% desconocía la real indicación de un antibiótico. El 72% ma-

nifestó que obtuvo antibióticos mediante la presentación de receta, un 11% lo hizo por recomendación de otra persona y un 6% por recomendación en la farmacia. Sobre la adherencia al tratamiento prescrito, un 58% señaló que lo ingirió por tiempo y cantidad total prescrita. El 79% afirmó que les fue negada la adquisición de antibióticos cuando trataron de obtenerlos sin receta médica tal como lo establece la ley.

Conclusiones: Hay un desconocimiento generalizado sobre el uso de antibióticos, el cumplimiento del tratamiento y por ende del desarrollo de la resistencia bacteriana. Es necesario orientar al público sobre el uso racional de los antibióticos evitando así la automedicación y la necesidad de tomar antibióticos recetados y cumplir con el tratamiento.

Palabras clave: **Antibióticos, prescripción médica, adherencia al tratamiento, uso racional de medicamentos.**

Knowledge and practices of the people related to the responsible use of antibiotics

SUMMARY

Objective: Identify the knowledge and practices of the people related to the responsible use of antibiotics.

Methods: In this descriptive cross-sectional study, we interviewed 1,264 individuals ≥ 18 years of age. Individuals were selected after attendance to one of 130 private pharmacies randomly selected, from the four biggest cities in Panama. The Surveys were applied by

pharmacy students, in October 2015. Results: 83% of respondents stated that they took antibiotics in the last 6 months, 64% of people reported the names of antibiotics taken and 76% did not know the actual indication of an antibiotic. 72% stated that they obtained antibiotics by submitting a prescription, 11% did so on the recommendation of another person and 6% by recommendation at the pharmacy. In relation to the adherence, 58%

indicated the compliance to the treatment. 79% stated that they were denied the purchase of antibiotics when they tried to obtain them without a prescription, as stated by the current regulations. Conclusions: There is scarcity of knowledge related to the use of antibiotics, adherence to treatment, and hence the development of bacterial resistance. It is necessary to orient the public on the rational use of antibiotics thus avoiding self-medication and the need to take prescribed antibiotics and comply with treatment guidelines.

Key Words: **Antibiotics, medical prescription, adherence to treatment, rational use of medicines.**

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana ha constituido uno de los problemas mayores de la medicina en el Siglo XXI, y que desde sus orígenes en los años 50 de la pasada centuria ha representado desafíos para los diferentes países y organizaciones relacionadas con la salud.

El tema de la resistencia bacteriana impacta directamente en la temática de las infecciones adquiridas en los nosocomios, las cuales son consideradas como un problema mayor para la seguridad de los pacientes. Para el año 2012, en los Estados Unidos, se estimó que ocurrieron 1,7 millones de infecciones nosocomiales, siendo la sexta causa de muerte, lo cual implicó un coste al presupuesto entre 5 a 10 billones de dólares. En estas infecciones participan con mucha frecuencia las bacterias Gram negativas, las cuales entre sus características presenta la capacidad de hacerse resistentes a los antibióticos a través de varios mecanismos. El panorama se complica debido a la dificultad para sintetizar nuevos antibióticos o moléculas para tal fin, que ha permitido originar lo que ha sido considerado como la tormenta perfecta, dado que, además de la resistencia bacteriana, está presente este factor¹.

Se han descrito una serie de factores relacionados con la resistencia bacteriana: desde que surgieron los antibióticos beta-lactámicos y la aparición de las beta lactamasas; el abuso y el mal uso de estos medicamentos donde el médico se ve presionado a llenar una receta y a elaborar un diagnóstico para atender al paciente sin pruebas de diagnóstico; la influencia de la propaganda comercial y la dirigida al consumidor que lo induce a exigir un antibiótico nuevo y de última generación; casos en los que no se confirma una infección bacteriana; el incumplimiento a las guías institucionales; dosificaciones erradas; el uso profiláctico de forma no correcta; la ausencia de seguimiento de los cultivos que orientan al agente etiopatogénico y su sensibilidad a los antibióticos; y los menos expertos: internos y residentes, quienes son los responsables de atender en primera instancia a los pacientes con infecciones².

Ante esta situación, varios autores han recomendado frenar el descontrol en el uso de antibióticos y pasar de pasivo reactivo a, proactivo, con el uso de guías y recomendaciones internacionales, ante la alerta mundial por el tema de esta investigación³⁻⁵.

La Organización Mundial (OMS) en múltiples ocasiones se ha referido al problema de la resistencia bacteriana a los antibióticos, situación que no conoce de fronteras. Se han elaborado políticas, lineamientos, estrategias, programas de educación a todo nivel, recomendaciones para prohibir el uso de antimicrobianos en la producción de alimentos de origen animal, para impedir la distribución de estos medicamentos sin una receta, vigilar por el mercadeo no ético para promover la venta de antibióticos, pero muy pocos países asociados se han adherido de forma real y efectiva a estos diversos pronunciamientos⁶⁻⁹.

Otras recomendaciones incluyeron, que se estableciese un programa de educación médica continua en el uso de antimicrobianos, elaborar una selección cuidadosa de los antimicrobianos inscritos en la lista de medicamentos, mejorar la calidad de los laboratorios de microbiología, descontinuar automáticamente algunos antimicrobianos, el solicitar una justificación escrita para el uso de ciertos antimicrobianos y una consulta obligatoria a los médicos infectólogos luego de la segunda o tercera dosis de ciertos

antimicrobianos, restringir el uso de algunos antimicrobianos, establecer guías y auditorias para el uso de antimicrobianos y establecer controles en la interacción entre la industria farmacéutica con el personal de salud, y que los comités de nosocomiales contasen con poder de decisión¹⁰⁻¹². Recientemente en el 2018, la OMS presentó el nuevo Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos de la Organización, denominado GLASS por sus siglas en inglés, el cual ha revelado la presencia generalizada de resistencia a los antibióticos en muestras de 500.000 personas de 22 países en las que se sospechaban infecciones bacterianas. Las bacterias resistentes más frecuentes eran *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, seguidas de *Salmonella spp.* En los pacientes en los que se sospechó una infección sanguínea se observó una amplia variación entre países en la proporción de los que presentaban resistencias bacterianas al menos a uno de los antibióticos más utilizados, desde un 0% hasta un 82%. La resistencia a la penicilina, el fármaco utilizado durante décadas en todo el mundo para tratar la neumonía, osciló entre un 0% y un 51% en los países estudiados. Además, entre un 8% y un 65% de las muestras de *E. coli*, una bacteria que causa infecciones de las vías urinarias, presentaban resistencia al ciprofloxacino, un antibiótico utilizado habitualmente para tratar estas infecciones¹³.

En este escenario el marco legal relacionado a los aspectos para el control de la resistencia bacteriana y del uso de antibióticos en Panamá está constituido principalmente por la Ley 66 de 10 de noviembre de 1947 "Código Sanitario de 1947", el Decreto Ejecutivo 178 de 12 de julio de 2001, "que reglamenta la Ley 1 de 10 de enero de 2001, sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana", la Resolución Ministerial 1392 de 26 de noviembre de 2010, "por la cual se aprueba las Normas Nacionales de Vigilancia Epidemiológica de las Infecciones nosocomiales y sus respectivos anexos".

Ante el problema que representa la resistencia bacteriana a nivel global de la cual nuestro país no escapa, el objetivo general del presente trabajo fue conocer algunos de los factores que pueden estar asociados a la situación en Panamá. Para tal fin, se aplicó una encuesta dirigida a la población sobre el uso racional de los antibióticos, con la intención de identificar los conocimientos y prácticas con el uso de tales agentes farmacoterapéuticos.

Los objetivos específicos del presente estudio fueron: 1) Identificar los conocimientos y prácticas de la población relacionados al uso responsable de antibióticos y, 2) Ofrecer información a las autoridades de salud, mejorar las intervenciones sanitarias en este tópico que contribuya a apoyar la toma de decisiones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Transversal descriptivo

Aplicación de encuesta a usuarios de farmacias privadas a nivel nacional. En el ámbito geográfico, se contemplaron cuatro dominios en la república: distritos de Panamá, San Miguelito, David, Chiriquí y Santiago de Veraguas, los cuales constituyen los lugares donde se concentra la mayor parte de la población del país.

El marco muestral lo compone el registro de todas las farmacias particulares vigentes que se encuentren dentro de los dominios o ciudades de interés de acuerdo al registro

nacional de farmacias de la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas del Ministerio de Salud al 2014. Se seleccionaron 130 farmacias con licencias vigentes en los dominios escogidos, de forma aleatoria sistemática, mediante una muestra estratificada, con afijación proporcional.

La encuesta estuvo conformada por 18 preguntas, dirigidas a la persona entrevistada, una vez que aceptara colaborar. Las encuestas se adaptaron del perfil del consumidor adulto de antibióticos de las Encuestas Nacionales de Salud de España y las mismas fueron validadas previamente a su aplicación¹⁴.

De cada 10 personas mayores de edad que salían de las farmacias contempladas, se escogía una a conveniencia, en un intervalo de cuatro horas y luego de obtener el consentimiento de la persona que potencialmente podría ser encuestada se les aplicaba la encuesta de uso racional de antibióticos. Este trabajo fue realizado por los estudiantes de farmacia de la Universidad Latina de Panamá, en el mes de octubre de 2015. Los estudiantes recibieron capacitación sobre las generalidades del estudio y técnicas de metodología para la aplicación de las encuestas, así como un curso de Buenas Prácticas Clínicas a los que no contaban con el certificado vigente de Buenas Prácticas Clínicas. Toda la información recabada fue tabulada para luego ser analizada.

Programas utilizados

Para la tabulación de los resultados se utilizó: Microsoft Access 2010 para la creación de las bases de datos y hojas de cálculos en Excel para la cuantificación de los resultados y la confección de figuras y tablas. Estas herramientas fueron utilizadas para realizar los análisis del caso.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Investigación del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud mediante Nota 950/CBI/CGES/15 de 17 de septiembre de 2015. La encuesta aplicada a la población, considerando mayores de 18 años, fue realizada únicamente luego que la persona hubiese otorgado su consentimiento verbal o escrito de ser encuestado.

RESULTADOS

Del total de la muestra de 1.264 personas entrevistadas, observamos que el 62% se ubicó en el dominio de la ciudad de Panamá, seguido del de San Miguelito con 17%, David Chiriquí con 15% y finalmente Santiago de Veraguas con 6% (Figura 1).

Del total de la muestra de 1.264 personas encuestadas, 669 resultaron ser del sexo femenino (53%) y 595 individuos (47%) del sexo masculino (Figura 2). La mediana de la edad fue de 35,8 años con una desviación estándar de $\pm 16,1$ años.

El 83% de los encuestados manifestó haber tomado antibióticos en los seis últimos meses (Figura 3) y el 64% de las personas fue capaz de recordar y mencionar los nombres de los antibióticos tomados últimamente (Figura 4).

El 24% de los encuestados declaró que los antibióticos son útiles para combatir infecciones causadas por bacterias, mientras que un 76% desconocía la real indicación de un antibiótico, divididos así: un 30% indicó que combaten infecciones causadas por todos los microbios, 26% que controlan las infecciones causadas por bacterias, hongos y parásitos y un 20% que los mismos servían para infecciones causados por virus como el de la gripe (Figura 5).

Figura 1. Distribución porcentual de encuestados según ubicación geográfica

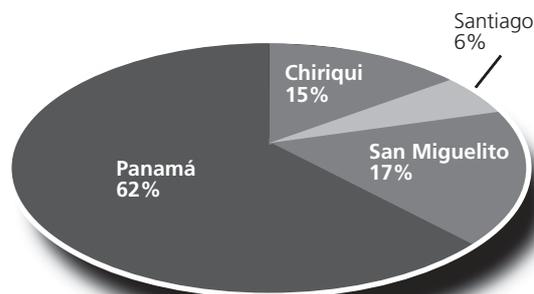


Figura 2. Población encuestada según sexo

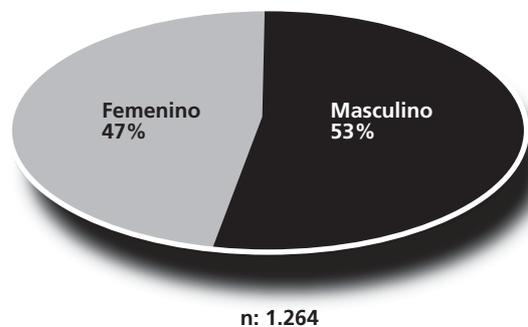


Figura 3. Distribución porcentual de entrevistados que manifestó haber tomado antibióticos

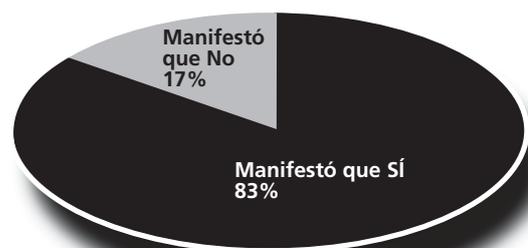
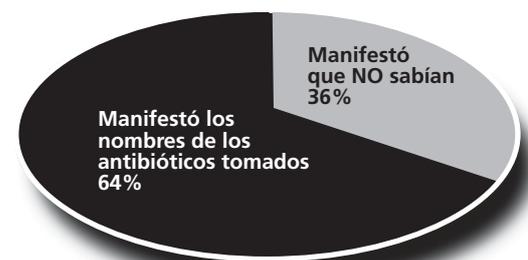


Figura 4. Distribución porcentual de encuestados que mencionaron el nombre de antibióticos tomados últimamente



El 72% de los encuestados manifestaron haber obtenido antibióticos mediante la presentación de receta médica, un 11% lo hizo por recomendación de otra persona, un 6% indicó que fue por recomendación en la farmacia, un 5% no recuerda, un 3% por criterio propio y el 3% restante no especificó como obtuvo el antibiótico (Figura 6).

Sobre la adherencia al tratamiento prescrito, la última vez que tomó un antibiótico, un 58% señaló que lo ingirió por el tiempo y la dosis total prescrita, un 22% sostuvo que lo tomó hasta encontrarse mejor, un 12% señaló que no lo tomó por mucho tiempo, un 4% dejó de tomarlo porque le hacía daño y otro 4% no especificó la razón (Figura 7).

El 79% de los encuestados afirmaron que les fue negada la adquisición de antibióticos cuando trataron de obtenerlos sin la prescripción facultativa (Figura 8). No obstante, el 85% de los entrevistados manifestaron tener conocimiento de que, para poder acceder al uso de antibióticos, se requiere receta médica tal como lo establece la Ley.

DISCUSIÓN

A pesar que en Panamá la norma sanitaria exige la presentación de receta médica para la dispensación de antibióticos, en este estudio se observa que la misma no se cumple a cabalidad, ya que el 28% de la población encuestada en nuestro estudio manifestó haber adquirido un antibiótico sin receta médica, es decir, se evidencia la práctica de la automedicación con antibióticos. Con relación a este tema, en estudios similares en España¹⁵, se encontró que la automedicación con antibióticos se observó en el 32,1% de las per-

sonas que habían adquirido un antibiótico en una farmacia, mientras que Väänänen¹⁶ en el 2002 en una muestra a conveniencia de 1.000 personas encuestadas, usuarios de antibióticos, en una región del sur de España, el 41% había comprado sus antibióticos sin receta médica.

En una encuesta realizada en Paraguay en el 2007, de la cantidad de personas que había tomado antibióticos de acuerdo a lo señalado en el estudio, el 83,9% aseguró que el mismo fue comprado bajo prescripción profesional. De los antibióticos no prescritos, en el 38,9% de los casos se trató de autoprescripción, en el 20% de recomendación de vecino, familiar o amigo, y en el 26,7% fue recomendado por el personal de la farmacia¹⁷.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal, multicéntrico con muestreo probabilístico por conglomerados estratificado, en adultos de 11 ciudades de Latinoamérica con relación a la práctica de autoprescripción de medicamentos. El 54,6% de los encuestados (971) se había automedicado en las últimas 2 semanas, de los cuales el 16,4% manifestó haberse automedicado con antibióticos¹⁸.

Aunque la automedicación prevaleció en 15,4%, en un estudio realizado en Namibia¹⁹ la mayoría de los antibióticos se obtuvieron a través de la farmacia evidenciando una infracción de las regulaciones de farmacia. Por otra parte, en un estudio realizado en comunidades en Egipto en el 2014²⁰, se pudo encontrar que la automedicación y la compra sin recetas médicas eran comunes, representando alrededor del 23,3% de los antibióticos (n=270). En los casos donde se prescribieron, la mayoría de los antibióticos fueron

Figura 5. Población encuestada que manifestó que los antibióticos son útiles para cualquier tipo de infección, según opciones presentadas

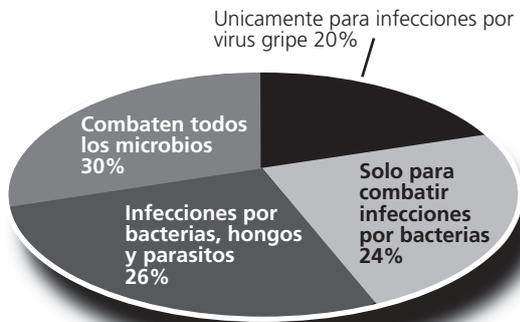


Figura 6. Población encuestada según modo de obtención de antibióticos la última vez que consumió alguno

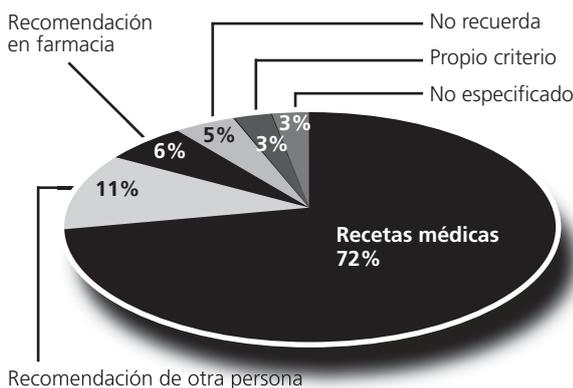


Figura 7. Población encuestada que manifestó el tiempo por el cual tomó antibióticos la última vez que lo consumió

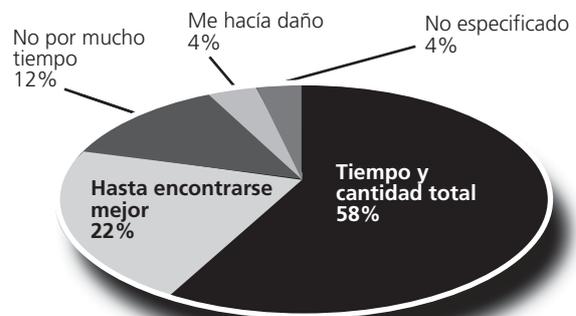
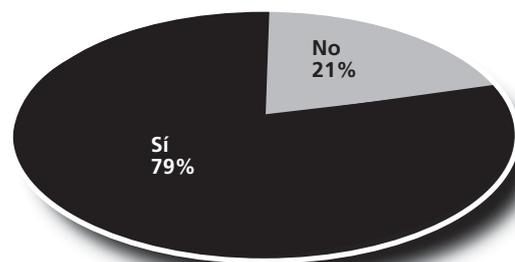


Figura 8. Población encuestada según experiencia de haber sido negada la venta de antibióticos por no tener receta



recetados por un médico o dentista ($n=73,6\%$). Las recomendaciones farmacéuticas representaron el resto ($n=152, 13,1\%$). Aproximadamente el 70% de los antibióticos dispensados en las recetas se consideraron apropiados para las indicaciones, mientras que este porcentaje fue de alrededor del 61% para los antibióticos dispensados en la recomendación del farmacéutico y la solicitud del paciente.

En un estudio descriptivo transversal, en el cual se utilizó la técnica de simulación de compra en farmacias (droguerías) de Bogotá, utilizando para ello una muestra de 263 farmacias calculándose con una precisión de 5% y un factor de corrección de 2% mediante estratificación (farmacias de cadena e independientes) y asignación aleatoria simple en cada estrato. Del total de farmacias estudiadas, 80,3% no cumplen la norma que establece la venta de antibióticos con receta. En 20,1% de los casos, el expendedor indagó la edad del paciente o sus síntomas o ambos, con el fin de ofrecer otros medicamentos o para cambiar el antibiótico. En ninguna oportunidad se preguntó por antecedentes personales de alergia a los antibióticos. En los casos en los cuales hubo intención de venta del antibiótico, la presentación genérica fue la más comúnmente ofrecida con 81,2%²¹.

En una investigación realizada recientemente en Venezuela sobre la prevalencia de automedicación de antibióticos, la misma fue del 49,4% en la población encuestada; de los 419 participantes, el 34,37% refirió automedicarse con antibióticos por consejo del bioquímico farmacéutico, o por el empleado de la farmacia 34,37% (144); esto seguido por la recomendación hecha por un familiar 17,4%²².

En otro estudio sobre Conocimientos, Actitudes y Prácticas sobre antibióticos por parte de la población adulta de un barrio en Bogotá en el 2009²³, se estableció que el porcentaje de personas que consumen antibióticos sin fórmula médica fue considerablemente alto con 42,7%, la mitad de los participantes (138) piensan que es importante tener antibióticos en casa por una emergencia.

Con relación al conocimiento que tuviesen los encuestados sobre la indicación de los antibióticos en nuestro estudio a través de la pregunta, de si los antibióticos eliminaban todos los microbios, usados para infecciones por bacterias, hongos, parásitos y virus como el de la gripe, el 76% del público abordado contestó que sí se utilizaban para eso, mientras que de acuerdo a encuesta de la OMS²⁴ aplicada en 13 países, se encontró que el 64% de la población opinaba que los antibióticos pueden usarse para tratar los resfriados y gripes. En el trabajo de Clemente y colaboradores, en Toledo, España, el 80,3% de los encuestados afirmó que los antibióticos servían para tratar infecciones en general; sólo un 19,6% contestó que se usaban únicamente en infecciones bacterianas²⁵. En el estudio de Namibia¹⁹ cincuenta y seis por ciento (56%) de los encuestados usaron antibióticos para un resfriado o gripe y el ochenta por ciento (80%) informaron que completaron el curso, mientras que el 20% restante dejó de tomar antibióticos porque se sintieron mejor. En el estudio de Bogotá²³ el 29,7% de la población refiere que los antibióticos se usan de forma adecuada cuando se termina el tratamiento y un 44,9% de la población dice que suspende un antibiótico en el momento que desaparecen los síntomas de la enfermedad.

El 22% de los encuestados en nuestro estudio abandonaban el tratamiento tan pronto se sentía bien. Nuestros hallazgos son casi similares a estudios realizados previamente por la OMS¹⁷, donde cerca de una tercera parte (32%) de las personas entrevistadas creen que deben dejar de tomar los

antibióticos cuando se sienten mejor, en lugar de terminar el tratamiento recetado. Así mismo, el estudio realizado en Toledo, se encontró que el 26,4% creía que el tratamiento debía continuar sólo mientras lo hacen los síntomas²⁵. En un estudio realizado en Perú, el 58% de los usuarios se automedican con antibióticos, los síntomas respiratorios fueron la causa más común para la automedicación y el 84,5% consideran a los antibióticos en el tratamiento del resfriado común. Igualmente se encontró que, durante la automedicación, el 49,3% acceden a los antibióticos por petición directa y el 33,3% por sugerencia del personal de la farmacia²⁶.

En los Estados miembros de la Unión Europea, es ilegal, la dispensación sin receta de antibióticos sistémicos, pero a pesar de eso, la misma se da en varios estados miembros, tal información se desprende de un estudio realizado por Grigoryan²⁷ en el 2010, donde se explica que una segunda fuente principal de automedicación es la disponibilidad de antibióticos "sobrantes" que resultan del incumplimiento del paciente o de la dispensación de un número mayor de comprimidos que el necesario para un solo ciclo. Los factores potencialmente modificables asociados con la automedicación son: disponibilidad de antibióticos sin receta, sistema de dispensación de antibióticos en paquetes, conceptos erróneos del público en general sobre la eficacia de los antibióticos para enfermedades menores y prescripción de antibióticos para dolencias menores por parte de los médicos. Los autores opinan que se deben cambiar la cultura del uso de antibióticos mejorando la conciencia del público en general y los profesionales sobre los antibióticos y los riesgos asociados con su uso, así como la reducción de conceptos erróneos sobre la necesidad de antibióticos para dolencias menores.

Se realizó una encuesta sobre actitudes, creencias y conocimientos sobre el uso de antibióticos y la automedicación: un estudio comparativo en 11 países europeos²⁸, con un total de 1.101 encuestados. Se encontró un conocimiento más inadecuado sobre la efectividad de los antibióticos en virus (en promedio, el 54% de los encuestados respondieron incorrectamente) que en las bacterias (22% respondieron incorrectamente). En general, no se conocía la resistencia a los antibióticos (aproximadamente la mitad de los encuestados) con una amplia variación entre países, del 87% en Malta al 29% en Bélgica. La falta de conocimiento de los efectos adversos de los antibióticos también fue alta (48%) con menos variación entre países. Los entrevistados lituanos respondieron de manera diferente en la mayoría de las dimensiones del sueco, con actitudes más positivas hacia la automedicación y la situación al uso de antibióticos, creencias más fuertes en antibióticos para dolencias menores y menos conocimiento sobre antibióticos y resistencia a los antibióticos. En Croacia se observaron actitudes más positivas hacia la automedicación y el uso situacional de los antibióticos y un menor conocimiento de la resistencia a los antibióticos. El estudio indica altos niveles de ideas erróneas sobre el uso de antibióticos y la resistencia en países del sur y este de Europa donde la adquisición de antibióticos en las farmacias sin receta ocurre con frecuencia, a pesar del hecho que esto es contrario a la ley. Los niveles de conceptos erróneos que contribuyen al uso inapropiado fueron los más altos en los países del sur y del este, lo que indica una gran necesidad de campañas de educación pública en estos países. La concientización sobre la resistencia a los antibióticos fue la más baja en los países que informaron una alta prevalencia de resistencia.

CONCLUSIONES

La automedicación con antibióticos pareciera ser un comportamiento que está arraigado a las costumbres de la población, a pesar que la norma sanitaria exige la presentación de la prescripción médica. El desconocimiento del uso adecuado de los antibióticos también se presenta como otro resultado del estudio y pareciera no haber un concepto claro en la población de la resistencia bacteriana.

En general, cuando comparamos los resultados obtenidos en este estudio en relación con el comportamiento de la población en otros países tanto de la región como de otros continentes no pareciera estar distantes los unos de los otros en relación a la obtención de antibióticos sin receta médica, conocimiento sobre el uso apropiado de antibióticos, la necesidad de cumplir con el tratamiento medicamentoso y el desarrollo de la resistencia bacteriana.

Recomendamos desarrollar un programa apropiado de orientación para el público en general, en donde se haga énfasis de la importancia del uso racional de los antibióticos, dejar la mala práctica de la automedicación y crear conciencia sobre la necesidad real de tomar antibióticos solo cuando sean prescritos por médicos.

Complementario a ello, el crear un sitio web a nivel nacional que facilite compartir información, discusión de casos, medidas preventivas y otras relacionadas con este tema de impacto a nivel nacional y mundial, podría ser de utilidad.

La Política Nacional de Medicamentos, especialmente al tema relacionado al uso racional de medicamentos, debe mantenerse en constante renovación y fortalecimiento, dando las divulgaciones relacionadas para propiciar el uso racional de antibióticos y de medicamentos en general.

Agradecimiento: A la Dirección General del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, por haber permitido realizar este trabajo de investigación; al personal técnico y administrativo por su apoyo y colaboración. A los profesores y estudiantes de la Escuela de Farmacia de la Universidad Latina de Panamá por haber colaborado en la aplicación de las encuestas. A la Caja de Seguro Social de Panamá por permitir la participación de sus funcionarios para el desarrollo del estudio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *N Engl J Med.* 2010;362:1804-13.
2. Magill SS. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections. *N Engl J Med.* 2014;370:1198-208.
3. Podolsky SH, et al. Regulating Antibiotics in An Era of Resistance: The Historical Basis and Continued Need for Adequate and Well-Controlled Investigations. *Ann Intern Med.* 2015;163. Doi:10.7326/M15-0802.
4. Dellit TH, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clinical Infectious Diseases.* 2007;44:159-77.

5. J. Rodríguez-Baño, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMSPH. [dx.doi.org/10.1016/j.farma.2011.10.001](https://doi.org/10.1016/j.farma.2011.10.001).
6. Resolución WHA 51.17 de 16 de mayo de 1998: "Enfermedades Emergentes y otras Enfermedades Transmisibles: Resistencia a los Antimicrobianos".
7. Resolución WHA 58.27 de 25 de mayo de 2005.
8. Resolución WHA 67.25 de 24 de mayo de 2014.
9. Resolución WHA 68.7 de 26 de mayo de 2015.
10. Arias TD, et al. Patrones del Uso de Agentes antimicrobianos en el servicio de Medicina Interna del Hospital Santo Tomás. *Rev. Med. de la CSS,* 1981; (13):02:324-334.
11. Gupta MP, et al. Patrones de utilización de agentes antimicrobianos en la sala de Pediatría del CHM de la CSS. *Rev. Med. de la CSS,* 1983;(15):03:327-332.
12. Toala P, et al. Consumo de Antimicrobianos Experiencia en los Hospitales de la Ciudad de Panamá. *Rev. Med. de la CSS,* 1987;(19):01:46-52.
13. HYPERLINK "<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance>" "<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance> acceso 10 julio 2018.
14. Baquero Ubeda J. Perfil del Consumidor adulto de Antibióticos. Encuestas Nacionales de Salud, 1993-2003. Memoria, Universidad Complutense de Madrid, Madrid 2009.
15. Orero González A, Ripoll Lozano MA, González Núñez J. Analysis of auto-medication with antibiotics in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1998 Aug-Sep;16(7):328-33.
16. Väänänen MH, Pietilä K, Airaksinen M. Self-medication with antibiotics--does it really happen in Europe? *Health Policy.* 2006 Jul;77(2):166-71.
17. Estudio de consumo de Antibióticos en Paraguay: Resultados de encuestas en hogares y establecimientos de venta, 2007. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. Facultad de Ciencias Químicas Universidad Nacional de Asunción. Publicación de la OPS, Asunción, Paraguay, 2007.
18. Escobar-Salinas J, Ríos-González, C. Automedicación en adultos de 11 ciudades de Latinoamérica, 2015-2016: estudio multicéntrico. *CIMEL,* 2017.
19. Pereko D, Lubbe M, Essacj S. Public knowledge, attitudes and behavior towards antibiotic usage in Windhoek, Namibia Southern. *African Journal of Infectious Diseases.* 30:4, 134-137, 2015.
20. Sabry NA, Farid SF, Dawoud DM. Antibiotic dispensing in Egyptian community pharmacies: an observational study. *Res Social Adm Pharm.* 2014 Jan-Feb;10 (1):168-84.
21. Vacca CP, Niño CY, Reveiz L. Restricción de la venta de antibióticos en farmacias de Bogotá, Colombia: estudio descriptivo. *Rev Panam Salud Publica* 30 (6), 2011.
22. Salazar Torres K, Ochoa A, Encalada D, Quizphpe A. Prevalencia de la automedicación con antibióticos en las parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca, 2016-2017. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.* vol. 36, núm. 4, 2017, pp. 130-136.
23. Guerrero R, Raigoza M. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre antibióticos por parte de la población adulta del barrio Nuevo Kennedy, Bogotá, primer semestre, 2009. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia, 2009.
24. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/antibiotic-resistance/es/>.
25. Clemente E, Millaina R, Moreno E, Vacas AL. Sobre la «cultura antibiótica» de la población. *Atención Primaria* 2000;26(1):64-65.
26. HYPERLINK "http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/3077/Martinez_cl.pdf?sequence=1" "http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/3077/Martinez_cl.pdf?sequence=1 acceso 10 de julio de 2018.
27. Grigoryan L, Monnet DL, Haaijer-Ruskamp FM, Bonten MJ, Lundborg S, Verheij TJ. Self-medication with antibiotics in Europe: a case for action. *Curr Drug Saf.* 2010 Oct;5(4):329-32.
28. Grigoryan L, Burgerhof J, Degener J, Deschepper R, Lundborg C, Monnet D, Scicluna E, Birkinhand J, Haaijer-Ruskamp F. Attitudes, beliefs and knowledge concerning antibiotic use and self-medication: a comparative European study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2007;16:1234.1243.

Interacciones medicamentosas y perfil de seguridad en pacientes tratados con riociguat

NIEVES-SEDANO M, CARO-TELLER JM, FERRARI-PIQUERO JM

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España)

Fecha de recepción: 01/03/2018 - Fecha de aceptación: 04/06/2018

RESUMEN

Objetivo: Identificar y describir las interacciones farmacológicas entre riociguat y los medicamentos domiciliarios de pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, y evaluar su seguridad en la práctica clínica.

Método: Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes que iniciaron tratamiento con riociguat hasta octubre de 2017. Se recogieron variables demográficas, diagnósticas y terapéuticas. Para evaluar la seguridad se registraron las reacciones adversas secundarias al tratamiento, se analizaron las interacciones detectadas y el motivo de suspensión, interrupción o reducción de dosis.

Resultados: Cincuenta y cinco pacientes recibieron tratamiento con riociguat y la mediana de edad fue de 67 años (23-86). El 47,27% presentó algún tipo de reacción adversa asociada al fármaco, destacando: sistema digestivo (34,55%), nervioso (32,73%) y vascular (18,18%). Cinco pacientes tu-

vieron que reducir la dosis y dos que interrumpir el tratamiento por efectos secundarios, destacando una descompensación de la insuficiencia cardiaca que requirió ingreso en urgencias. Un paciente presentó un síncope que obligó a suspender definitivamente el tratamiento.

La mayoría de los pacientes presentó al menos una interacción potencial con riociguat, registrándose hasta un total de 30 interacciones diferentes. La mayoría (n=27, 90%) de estas interacciones fueron de carácter moderado y la principal repercusión clínica de dicha interacción implicaba un aumento del riesgo de hipotensión (n=23, 76,67%).

Conclusiones: El 47,27% de los pacientes experimentaron efectos adversos durante la terapia con riociguat siendo leves en su mayoría. El 5,45% tuvo que interrumpir o suspender el tratamiento, a pesar del alto número de interacciones potenciales encontradas en pacientes polimedados.

Palabras clave: **Riociguat, guanilato ciclasa soluble, interacciones farmacológicas, seguridad, polifarmacia.**

Drug interactions and safety profile in patients treated with riociguat

SUMMARY

Objective: To identify and describe the pharmacological interactions between riociguat and domiciliary medications of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, and to assess their safety in clinical practice.

Method: Retrospective observational study. All patients who started treatment with riociguat before October 2017 were included. Demographic, diagnostic and therapeutic variables were collected. To assess safety, adverse reactions secondary to the treatment were recorded, the interactions

detected and the reason for suspension, interruption or reduction of treatment dose were analyzed.

Results: Fifty-five patients received treatment with riociguat and the median age was 67 years (23-86). 47.27% presented some type of adverse reaction associated with the drug, highlighting: system digestive (34.55%), nervous (32.73%) and vascular (18.18%). Five patients had to reduce the dose and two had to interrupt the treatment due to side effects, highlighting a decompensation of heart failure that required admission to the emergency room. One

patient presented a syncope that forced the definitive suspension of treatment.

The majority of patients presented at least one potential interaction with riociguat, registering up to 30 different interactions. The majority (n=27, 90%) of these interactions had of moderate character and the main clinical repercussion of this interaction implied an increased risk of hypotension (n=23, 76.67%).

Conclusions: 47.27% of patients experienced adverse effects during therapy with riociguat being mostly mild. The 5.45% had to interrupt or suspend the treatment, despite the high number of potential interactions found in poly-medicated patients.

Key Words: **Riociguat, soluble guanylyl cyclase, drug interactions, safety, polypharmacy.**

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno hemodinámico definido por el aumento anómalo de la presión arterial pulmonar media (≥ 25 mmHg), que puede presentarse en numerosas enfermedades y situaciones clínicas. Las causas de HP se clasifican en 5 grandes grupos: arterial, debida a cardiopatía izquierda, debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia, tromboembólica crónica y de mecanismo no establecido y/o multifactorial¹.

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) se caracteriza por la formación de trombos que se adhieren a las arterias pulmonares, pudiendo llegar a reducir por completo la luz o a producir diferentes grados de estenosis, con el consiguiente aumento de las resistencias vasculares pulmonares, que conduce en última instancia, a una insuficiencia cardíaca derecha².

Se trata de una enfermedad rara, con una prevalencia estimada en España de 3,2 pacientes por millón de habitantes y una incidencia de 0,89 pacientes por millón de habitantes/año. Se calcula que el número de pacientes con HPTC en nuestro país es de 162, según datos procedentes del Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar –REHAP–, que incluyó los casos registrados voluntariamente por 31 hospitales durante el periodo comprendido entre julio de 2007 y junio de 2008. La supervivencia a los 5 años tras el diagnóstico publicada en nuestro medio es del 65%³.

Los pacientes con HPTC deben recibir anticoagulación de por vida para prevenir acontecimientos recurrentes tromboembólicos. Hasta hace poco no había ningún tratamiento autorizado para la HPTC, por lo que en la práctica clínica se han venido utilizando, fuera de indicación, algunos fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (sildenafil, análogos de la prostaciclina, bosentán). Sin embargo, sus datos de eficacia en la HPTC son limitados (nivel de evidencia IIb)^{2,4}.

El tratamiento de elección para los pacientes con HPTC es la tromboendarterectomía pulmonar (EAP) ya que es una opción potencialmente curativa. Sin embargo, una cantidad considerable de pacientes con HPTC (entre el 20% y el 40%) no son operables^{5,6}.

Riociguat es un estimulador de la enzima guanilato ciclasa soluble (GCs) que ha sido autorizado para el tratamiento de la HPTC en pacientes adultos en clase funcional II a III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio en HPTC inoperable y HPTC persistente o recurrente después del tratamiento quirúrgico⁷. Fue designado medicamento huérfano para el tratamiento de la HPTC en el año 2007⁸.

La enzima GCs es una enzima presente en el sistema cardiopulmonar que actúa como receptor para el óxido nítrico (NO). El riociguat tiene un doble mecanismo de acción: sensibiliza a las GCs al NO endógeno mediante la estabilización de la unión NO-GCs y también estimula directamente a las GCs independientemente del NO.

La dosis inicial recomendada es de 1 mg tres veces al día durante 2 semanas. Posteriormente, esta dosis debe incrementarse en 0,5 mg más tres veces al día en intervalos de dos semanas hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 2,5 mg tres veces al día, salvo en aquellos pacientes que la presión arterial sistólica (PAS) sea inferior a 95 mm Hg y aparezcan signos o síntomas de hipotensión, en cuyo caso debe reducirse la dosis en 0,5 mg tres veces al día⁷.

La larga supervivencia junto con el envejecimiento de la población, lleva a un escenario en el que la mayoría de los

pacientes subsidiarios de recibir tratamiento con riociguat, son personas de edad media o avanzada y generalmente con tratamientos concomitantes para sus patologías crónicas de base.

La polimedicación aumenta la probabilidad de que aparezca una interacción farmacológica (IF). Se estima que el riesgo potencial de sufrir una IF es del 70% en pacientes que toman cinco fármacos al mismo tiempo y asciende a un 100% si se toman siete⁹. Dichas IF pueden ser meramente teóricas sin consecuencias clínicas para el paciente o llegar a desencadenar procesos graves¹⁰. Unas IF muy relevantes son las que varían los niveles plasmáticos del fármaco: un aumento de los niveles plasmáticos puede generar una toxicidad excesiva y una disminución muy probablemente conllevará una respuesta terapéutica insuficiente¹¹.

Riociguat está sujeto a interacciones farmacocinéticas ya que se metaboliza a través del citocromo P450, principalmente CYP1A1, CYP3A4 / 5, CYP2C8 y CYP2J2. Además, se comporta como sustrato de la glicoproteína P y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), por lo que la administración concomitante con cualquier otro fármaco que se metabolice a través de estas vías puede producir una interacción que debe ser tenida en cuenta⁷.

A pesar de todo ello riociguat ha demostrado beneficios clínicos significativos y un perfil de seguridad similar al de otros fármacos vasodilatadores que aumentan los niveles de GMPc (cefalea, hipotensión, trastornos gastrointestinales) en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en pacientes con HPTC, incluyendo también los estudios en el tratamiento a largo plazo¹²⁻¹⁶. Sin embargo la evaluación de seguridad de los medicamentos es compleja y requiere de una visión más real, ya que los ECA cuantifican los eventos adversos de una manera estandarizada en poblaciones muy seleccionadas.

El presente estudio, realizado en condiciones de práctica clínica habitual en un hospital de tercer nivel, tiene como objetivo identificar, describir y establecer recomendaciones terapéuticas para las interacciones farmacológicas entre riociguat y los medicamentos domiciliarios de pacientes con HPTC, así como evaluar su seguridad y tolerabilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de HPTC en tratamiento con riociguat en nuestro hospital desde su inicio de comercialización en septiembre de 2015 hasta octubre de 2017. El tiempo de seguimiento de los pacientes se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la finalización del mismo o el fin de seguimiento.

Para la identificación de los pacientes se utilizó la aplicación de dispensación a pacientes externos Farhos®. Las variables clínicas se obtuvieron del programa de prescripción-historia clínica electrónica del hospital (HP-HCIS®) y la medicación domiciliar a través del visor de la historia clínica de atención primaria.

Se recogieron las siguientes variables: demográficas (edad de inicio del tratamiento, sexo), diagnósticas (tipo de hipertensión pulmonar), terapéuticas (EAP previa, fecha de inicio con riociguat, reducción de dosis, motivo de reducción, interrupción del tratamiento, motivo de la interrupción, medicación domiciliar concomitante al tratamiento con riociguat, presencia de interacciones farmacológicas, categoría de la interacción, fecha de fin de tratamiento y motivo de finalización).

Para evaluar la duración del tratamiento, ésta se calculó en función de si el paciente había sido intervenido quirúrgicamente mediante EAP.

Se analizaron las interacciones detectadas entre riociguat y la medicación domiciliaria concomitante utilizando la herramienta Lexi-Interact™ y se clasificaron en función de la gravedad de la interacción en tres categorías (C, D y X). Se analizó el mecanismo de acción, la repercusión clínica, se establecieron unas recomendaciones generales en función de la trascendencia de las interacciones detectadas: monitorizar el tratamiento (categoría C), considerar la sustitución terapéutica (categoría D) o evitar la asociación (categoría X) y se determinaron los fármacos más frecuentemente implicados.

La evaluación de la seguridad se llevó a cabo a través del registro de los efectos adversos de todos los pacientes incluidos en el estudio, categorizados según los estándares del Sistema de Clasificación de órganos MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Se consideró a riociguat agente causal de las reacciones adversas (RA) cuando el médico responsable lo especificó en la historia clínica tras entrevistar al paciente una vez iniciado el tratamiento.

Se definió uso concomitante con riociguat cuando las fechas de prescripción se solapaban 20% o más con la duración de tratamiento del otro fármaco prescrito.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, un total de 62 pacientes recibieron tratamiento con riociguat, 60 fueron diagnosticados de HPTC y de los cuales 55 presentaban datos suficientes para su posterior análisis. La edad media de los pacientes fue de 67 años (rango 23-66 años), y el 67,27% (n=37) eran mujeres.

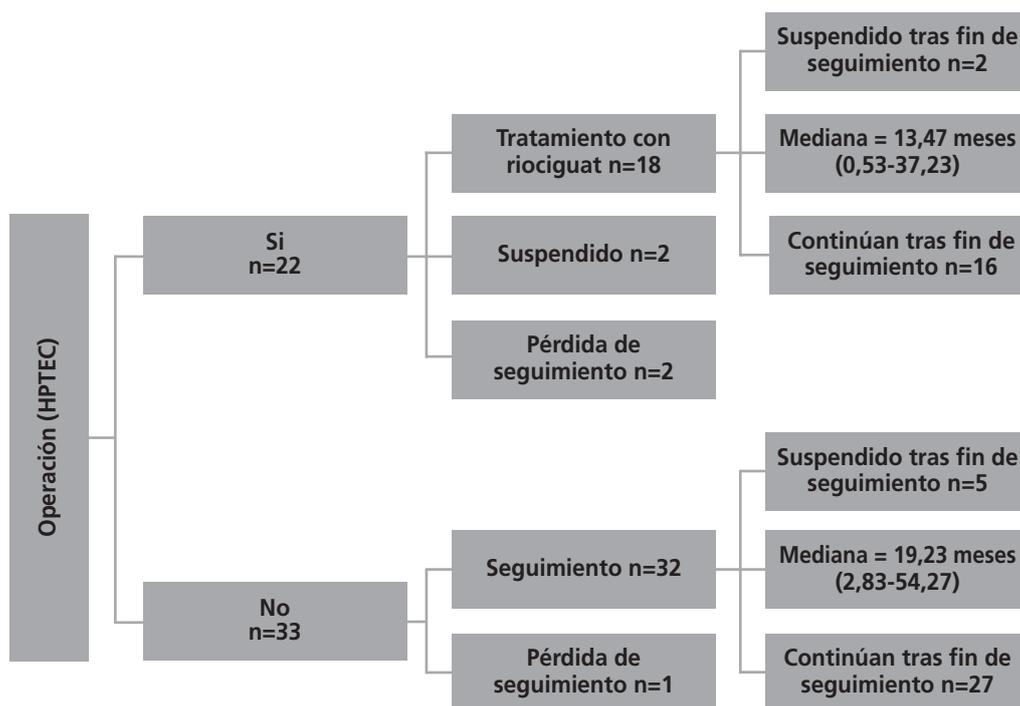
El 60% (n=33) de los pacientes del estudio no eran candidatos a beneficiarse de la EAP por lo que solamente habían recibido tratamiento con riociguat, por su parte el 40%

restante (n=22) además de recibir tratamiento con riociguat habían sido operados mediante EAP en algún momento de su enfermedad (EAP + riociguat). En la figura 1 se muestra la evolución de los pacientes durante el periodo de seguimiento en función de si habían sido operados o no mediante EAP. La mediana de duración de tratamiento con riociguat fue de 13,47 (0,53-37,23) meses en el grupo EAP + riociguat *versus* 19,23 (2,83-54,27) meses en el grupo que solo recibió tratamiento con riociguat.

Cuando finalizó el seguimiento en octubre de 2017 continuaba en tratamiento el 78,18% (n= 43) de los pacientes. Con respecto a los pacientes que finalizaron tratamiento (n=9, 16,36%), los principales motivos que llevaron a la suspensión del mismo fueron: ineficacia del tratamiento (n=2; 3,64%) y mejoría de la enfermedad tras EAP (n=2; 3,64%); seguidos de intolerancia al tratamiento (n=1; 1,82%), mejoría de la enfermedad sin EAP previa (n=1; 1,82%), cáncer gástrico (n=1; 1,82%) y exitus (n=1; 1,82%). Cabe destacar que el paciente que tuvo que suspender el tratamiento por intolerancia a riociguat fue debido a que presentó un episodio de síncope asociado al mismo. Por su parte, el fallecimiento registrado durante el periodo de estudio parece que vino motivado por su patología de base y no por el tratamiento con riociguat.

La mediana del número de fármacos administrados concomitantemente con riociguat fue 10 (rango: 1-25). Se analizaron un total 135 medicamentos, registrándose 176 interacciones potenciales pertenecientes a 30 (n=22,22%) fármacos diferentes. El 96,36% de los pacientes presentó al menos una interacción y la mediana de interacciones por paciente fue 3 (rango: 0-7). Los fármacos más frecuentemente implicados en dichas interacciones fueron: omeprazol (67,27%), furosemida (63,64%) espironolactona (52,73%) y atorvastatina (16,36%).

Figura1. Evolución de los pacientes durante el periodo de seguimiento en función de si habían sido operados o no mediante EAP



En función de su relevancia, la distribución de las interacciones potenciales fue: 27 de carácter leve o categoría C (90%), 2 de carácter moderado o categoría D (7,69%) y una interacción grave o categoría X (3,33%). Las dos interacciones de carácter D estaban presentes en 16,36% (n=9) de los pacientes, en las que riociguat interactuaba con fenitoina (n=1, 1,82%) fuerte inductor del CYP3A4 y del CYP2C8 capaz de disminuir los niveles de riociguat (sustrato del CYP3A4 y del CYP2C8) y con carbonato cálcico (n=8, 14,55%) antiácido capaz de modificar la solubilidad del riociguat (solubilidad dependiente del pH) afectando por tanto a la exposición del fármaco en el organismo y, en consecuencia, a su eficacia clínica. La interacción grave se registró en dos pacientes (3,64%) que estaban recibiendo tratamiento con nitroglicerina en parches con el consiguiente aumento del riesgo de hipotensión.

De las diferentes interacciones registradas con los distintos fármacos, los principales mecanismos implicados se basaban en la sinergia hipotensora producida entre riociguat y otro fármaco con capacidad antihipertensiva (n=18, 60%) y la solubilidad pH dependiente que presenta riociguat y el empleo de un antiácido (n=3, 10%). En cuanto a las recomendaciones generales que se establecieron, en el 80% (n=24) sugerían monitorizar estrechamente la terapia con riociguat, 10% (n=3) recomendaban tanto la monitorización o disminución de la dosis de riociguat y en un 3,33% (n=1) consistían tanto en la elección de una alternativa terapéutica, separar la toma de ambos fármacos 1 hora y evitar dicha combinación respectivamente.

Teniendo en cuenta el total de interacciones registradas en todos los pacientes, la consecuencia clínica teórica de la interacción de riociguat con el otro fármaco, era en la mayoría de los casos, un aumento del riesgo de hipotensión, hipotensión ortostática o síncope (n=106, 60,23%), seguido de un descenso de los niveles de riociguat (n=58, 32,95%) o de un aumento de los mismos (n=12, 6,82%). Toda la información a las interacciones detectadas se muestra en la tabla 1.

En cuanto a la evaluación de la seguridad el 9,09% (n=5) y el 3,64% (n=2) de los pacientes tuvieron que reducir la dosis e interrumpir el tratamiento con riociguat respectivamente por intolerancia al mismo. En todos estos casos (n=7) se detectaron interacciones potenciales, habiendo en el 85,71% (n=6) de los mismos al menos una interacción con otro fármaco con capacidad hipotensora. En la tabla 2 se muestra el número de pacientes que tuvieron que reducir la dosis o que interrumpir la terapia así como los motivos en cada caso. Con respecto a las RA, el 47,27% (n=26) de los pacientes experimentaron algún tipo de toxicidad asociada al tratamiento con riociguat. Del total de pacientes, el 34,55% (n=19) desarrollaron algún trastorno gastrointestinal, el 32,73% (n=18) a nivel del sistema nervioso y el 18,18% (n=10) asociados a trastornos vasculares. Cabe destacar que un paciente requirió ingreso en urgencias por descompensación de la insuficiencia cardíaca asociado al inicio con riociguat. Además se registraron 12 episodios de mareo, 8 de hipotensión, 7 de dispepsia y 6 de cefalea. La comparativa de las diferentes RA registradas en nuestro estudio con las de los ensayos clínicos pivotaes se pueden observar en la tabla 3.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio el 47% de los pacientes experimentaron alguna RA asociada al tratamiento con riociguat, destacando de entre todas ellas los trastornos digestivos (34,55%) y nerviosos (32,73%), en concreto las debidas a mareo (21,82%).

Además consta una reducción de dosis y una interrupción del tratamiento en el 9,09% y 3,64% de nuestros pacientes respectivamente.

En cuanto a la suspensión del tratamiento asociada a riociguat, dos pacientes (3,64%) lo hicieron por ineficacia y otro (1,82%) por presentar síncope. En este último caso hay que indicar que teniendo en cuenta las dispensaciones realizadas desde el Servicio de Farmacia y los comentarios de evolución en la historia clínica electrónica, el paciente inició tratamiento con dosis de 2,5 mg lo que podría justificar el cuadro que obligó a suspender el tratamiento. Con respecto a los dos pacientes que suspendieron riociguat por ineficacia, al analizar las interacciones, uno de ellos estaba en tratamiento con un fármaco (omeprazol) que puede reducir los niveles de riociguat mientras que el otro paciente no.

Con respecto al paciente que interrumpió el tratamiento requiriendo ingreso en urgencias por descompensación de la ICC, estaba recibiendo junto con riociguat 3 fármacos (amiodarona, enalapril, espirolactona) con capacidad de inducir hipotensión y un fármaco capaz de aumentar los niveles de riociguat (amiodarona).

Teniendo en cuenta que casi la totalidad de los pacientes (96,36%) presentaban al menos una interacción potencial, la mediana³ de interacciones por paciente y el número de fármacos con los que se registró interacción, no se puede descartar que las RA presentes durante la terapia no estén asociadas a una posible interacción entre riociguat y otro fármaco. Esto es debido a que la mayoría de las interacciones registradas (67,05%) tenían como consecuencia clínica el riesgo de desarrollar hipotensión o aumentar los niveles de riociguat, lo que podría estar correlacionado con algunas de las manifestaciones clínicas neurológicas o vasculares como: mareo (21,82%), hipotensión (14,54%), síncope (3,64%) observadas en nuestros pacientes. Sin embargo, llama la atención que al analizar los dos pacientes que estaban en tratamiento con un fármaco (nitroglicerina parches) contraindicado, solo uno de ellos presentó como RA mareo mientras que el otro no desarrolló ninguna RA durante el estudio.

En líneas generales, nuestros resultados se aproximan al de otros estudios, como el EC CHEST-1 de Ghofrani HA y col., en el que el 92% de los pacientes que recibieron riociguat presentaron alguna RA frente al 47% de pacientes de nuestro estudio. Esta diferencia podría deberse a que al tratarse de un ECA, los pacientes están más monitorizados y la posibilidad de detectar posibles RA es mayor. Las RA que con mayor frecuencia se observaron en el EC CHEST-1 en comparación con nuestro estudio fueron: cefalea (24,86% vs. 10,91%), mareo (22,54% vs. 21,82%), dispepsia (17,92% vs. 12,74%) e hipotensión (9,25% vs. 14,54%) respectivamente. Los eventos adversos considerados graves asociados a riociguat incluyeron: síncope (2,31% vs. 3,64%), intolerancia digestiva (0,58% vs. 1,82%), insuficiencia renal aguda (0,58% vs. 0%) e hipotensión (0,58% vs. 3,64%) respectivamente. Cinco pacientes (2,89%) suspendieron el fármaco debido a RA y en ningún caso de asoció al tratamiento; un paciente tuvo que interrumpir el tratamiento por RA a nivel gastrointestinal al igual que en nuestro estudio¹³. Posteriormente Simonneau y cols., llevaron a cabo un estudio de extensión (CHEST 2), a partir de pacientes del CHEST-1 en el que se evaluó la eficacia y seguridad de riociguat a largo plazo. Tanto la tolerancia como la seguridad fueron similares a las observadas en el CHEST-1 destacando como efectos adversos: mareo (21,94%), dispepsia (10,97%), hipotensión (7,59%) y síncope (9,70%)¹⁷.

Tabla 1. Interacciones registradas, categoría de la interacción, mecanismo de acción de ambos fármacos y consecuencia clínica teórica

Fármaco	N (%)	Categoría	Mecanismo del fármaco	Mecanismo riociguat	Consecuencia clínica teórica	Recomendación terapéutica
Omeprazol	37 (67,27%)	c	Antiácido	Solubilidad pH dependiente	↓ [Riociguat]	A. Monitorizar terapia
Furosemida	35 (63,64%)	c	Reductor de PA	Agente hipotensor	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Espiro lactona	29 (52,73%)	c	Reductor de PA	Agente hipotensor	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Atorvastatina	9 (16,36%)	c	Inhibidor glicoproteína P	Sustrato glicoproteína P	↑ [Riociguat]	A. Monitorizar terapia B. ↓ Dosis de riociguat
Calcio carbonato	8 (14,55%)	d	Antiácido	Solubilidad pH dependiente	↓ [Riociguat]	A. Separar la toma 1 hora
Enalapril	7 (12,73%)	c	Reductor de PA	Agente hipotensor	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Pantoprazol	7 (12,73%)	c	Antiácido	Solubilidad pH dependiente	↓ [Riociguat]	A. Monitorizar terapia
Bosentán	5 (9,09%)	c	Inductor 3A4	Sustrato de 3A4	↓ [Riociguat]	A. Monitorizar terapia
Bisoprolol	3 (5,45%)	c	Reductor de PA	Agente hipotensor	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Iloprost inhalado	3 (5,45%)	c	Agente hipotensor	Reductor de PA	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Tamsulosina	3 (5,45%)	c	Reductor de PA	Agente hipotensor	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Torasemida	3 (5,45%)	c	Reductor de PA	Agente hipotensor	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Nitroglicerina	2 (3,64%)	x	Vasodilatador	Estimula guanilatoclasa	Riesgo de hipotensión	A. Evitar combinación
Amiodarona	2 (3,64%)	c	Hipotensor/ Inhibidor glicoproteína P	Reductor de PA/ Sustrato de glicoproteína P	Riesgo de hipotensión/ ↑ [Riociguat]	A. Monitorizar terapia B. ↓ Dosis de riociguat
Amlodipino	2 (3,64%)	c	Reductor de PA	Agente hipotensor	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Clortalidona	2 (3,64%)	c	Reductor de PA	Agente hipotensor	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Hidroclorotiazida	2 (3,64%)	c	Reductor de PA	Agente hipotensor	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Lormetazepam	2 (3,64%)	c	Reductor de PA	Desconocido	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Quetiapina	2 (3,64%)	c	Bloqueante adrenérgico alfa-1	Reductor de PA	Riesgo de hipotensión/ H.O/síncope	A. Monitorizar terapia
Fenitoína	1 (1,82%)	d	Inductor fuerte 3A4 y 2C8	Sustrato 3A4 y 2C8	↓ [Riociguat]	A. Considerar sustitución por alternativa terapéutica
Amilorida	1 (1,82%)	c	Reductor de PA	Agente hipotensor	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Candesartán	1 (1,82%)	c	Reductor de PA	Agente hipotensor	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Diltiazem	1 (1,82%)	c	Reductor de PA	Agente hipotensor	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Duloxetina	1 (1,82%)	c	Desconocido	Reductor de PA	Riesgo de H.O/ síncope	A. Monitorizar terapia
Eplerenona	1 (1,82%)	c	Reductor de PA	Agente hipotensor	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Indapamida	1 (1,82%)	c	Reductor de PA	Agente hipotensor	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Lisinopril	1 (1,82%)	c	Reductor de PA	Agente hipotensor	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia
Mirabegron	1 (1,82%)	c	Inhibidor glicoproteína P	Sustrato glicoproteína P	↑ [Riociguat]	A. Monitorizar terapia B. ↓ Dosis de riociguat
Sulpirida	1 (1,82%)	c	Bloqueante adrenérgico alfa-1	Reductor de PA	Riesgo de hipotensión/ H.O/síncope	A. Monitorizar terapia
Valsartán	1 (1,82%)	c	Reductor de PA	Agente hipotensor	Riesgo de hipotensión	A. Monitorizar terapia

H.O: hipotensión ortostática; PA: presión arterial.

Tabla 2. Motivo de reducción de dosis e interrupción del tratamiento con riociguat

Reducción de dosis (N= 5; 9,09%)		Interrupción de tratamiento (N=2; 3,64%)	
Motivo	N (%)	Motivo	N (%)
Hipotensión	2 (3,64%)	Descompensación de ICC	1 (1,82%)
Hipotensión + Intolerancia digestiva	1 (1,82%)		
Mareo	1 (1,82%)	Intolerancia digestiva	1 (1,82%)
Cefalea	1 (1,82%)		

Tabla 3. Clasificación de reacciones adversas y comparación con los resultados de los ensayos clínicos pivotaes

Clasificación MedDRA	N (%)	Tipo de RA	N=55	Ensayos clínicos pivotaes	
				CHEST-1 (N=173)	CHEST-2 (N=237)
Trastornos gastrointestinales	19 (34,55)	Dispepsia	7 (12,74)	31 (17,92)	26 (10,97)
		Diarrea	5 (9,09)	17 (9,83)	43 (18,14)
		Náuseas	5 (9,09)	19 (10,98)	30 (12,66)
		Vómitos	2 (3,64)	17 (9,83)	20 (8,44)
Trastornos del sistema nervioso	18 (32,73)	Mareo	12 (21,82)	39 (22,54)	52 (21,94)
		Cefalea	6 (10,91)	43 (24,86)	35 (14,77)
Trastornos vasculares	10 (18,18)	Hipotensión	8 (14,54)	16 (9,25)	18 (7,59)
		Síncope	2 (3,64)	4 (2,31)	23 (9,70)
Trastornos de la sangre	5 (9,09)	Anemia	3 (5,45)	-	-
		Alteración del INR	2 (3,64)	10 (5,78)	-
Trastornos respiratorios	4 (7,27)	Epistaxis	3 (5,45)	-	-
		Hemoptisis/HP	1 (1,82)	-	13 (5,49)
		Disnea	1 (1,82)	8 (4,62)	35 (14,77)
		Nasofaringitis	-	26 (15,03)	67 (28,27)
		Tos	-	9 (5,20)	37 (15,61)
		ITRS	-	10 (5,78)	33 (13,92)
Trastornos cardíacos	3 (5,45)	Palpitaciones	2 (3,64)	-	-
		Descompensación ICC	1 (1,82)	-	-
Trastornos generales	8 (14,55)	Edemas	5 (9,09)	27 (15,61)	55 (23,21)
		Astenia-adinamia	3 (5,45)	-	-

ITRS: infección del tracto respiratorio superior; HP: hemorragia pulmonar.

El gran número de interacciones registradas durante nuestro estudio, refleja la necesidad de llevar a cabo una estrecha monitorización de los pacientes tanto en la fase de titulación como de mantenimiento, ya que habitualmente las RA presentes durante el tratamiento y que suelen atribuirse solamente a riociguat, podrían derivar de una interacción con otro fármaco que esté siendo administrado concomitantemente. Además este seguimiento permitiría de cara a posibles cambios en la terapia concomitante evitar posibles interacciones potenciales que pueden llevar a una terapia inefectiva o insegura.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio realizado en población española que investiga el perfil de seguridad y de interacciones de riociguat en pacientes diagnosticados de HPTC. Esto es debido, en gran parte, a que del total de pacientes con HPTC en España, en nuestro centro se ha tratado la tercera parte de ellos con riociguat.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, hay varias limitaciones a considerar: no se pudo medir la concentración plasmática de riociguat ya que el empleo de inhibidores del citocromo P450, la glicoproteína P o BCRP pueden modifi-

car la exposición de riociguat en el organismo, el tamaño de la muestra era relativamente pequeño en comparación con los ECA, y los periodos entre consulta y consulta en la fase de mantenimiento impedían una evaluación más precisa de la tolerabilidad al tratamiento. Sin olvidar posibles factores de confusión tales como el cumplimiento terapéutico del paciente, el tabaco o factores relacionados con riociguat como la variabilidad interpaciente^{18,19}.

A pesar de estas limitaciones, los resultados obtenidos muestran que riociguat es un fármaco seguro y bien tolerado. En cualquier caso, nuestros resultados deben ser considerados como exploratorios, siendo necesarios estudios prospectivos a largo plazo y con un mayor número de pacientes.

CONCLUSIONES

El perfil de seguridad de riociguat en pacientes con HPTC en nuestro centro es similar al de la evidencia disponible en los ensayos clínicos. Se trata de un fármaco bien tolerado en líneas generales, sin embargo la administración concomitante con determinados fármacos y un empleo inadecuado del mismo pueden conducir a situaciones que obliguen a la suspensión-interrupción del tratamiento.

Es fundamental que el Servicio de Farmacia participe en el seguimiento farmacoterapéutico del paciente y en la farmacovigilancia de estas nuevas terapias para garantizar así la seguridad al mismo y poder prevenir posibles eventos adversos derivados de la interacción con otros fármacos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. Arch Bronconeumol. 2018 Apr;54(4):205-15.
2. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2009;30(20):2493-537.
3. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the

Spanish registry. Eur Respir J. 2012;40(3):596-603.

4. Subias PE, Cano MJR, Flox A. Medical treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Arch Bronconeumol. 2009;45 (Supl 6):S35-9.
5. Kim NH, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc. 2012;21(123):27-31.
6. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation. 2011;124(18):1973-81.
7. Ficha técnica de Adempas®. [citado 17 Febrero 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf.
8. Resumen sobre designación huérfana de Adempas®. [citado 17 Febrero 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006390.pdf.
9. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? Crit Rev Oncol Hematol. 2005;55(2):117-42.
10. Sánchez Gómez E, Arco Prados Y. Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un servicio de farmacia. Farm Hosp. 2014;38(4):338-63.
11. Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. 5ª Edición ed.: Masson-Salvat; 2008.
12. Ghofrani HA, Grimminger F. Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy. Eur Respir Rev. 2009;18(111):35-41.
13. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4):319-29.
14. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4):330-40.
15. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani H-A, Michelakis E, Mitrovic V, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. Circulation. 2013;128(5):502-11.
16. Ghofrani H-A, Voswinckel R, Gall H, Schermuly R, Weissmann N, Seeger W, et al. Riociguat for pulmonary hypertension. Future Cardiol. 2010;6(2):155-66.
17. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Jansa P, Kim NH, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomized, long-term extension trial. Lancet Respir Med. 2016;4(5):372-80.
18. Zhao X, Wang Z, Wang Y, Zhang H, Blode H, Yoshikawa K, et al. Pharmacokinetics of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Riociguat in Healthy Young Chinese Male Non-Smokers and Smokers: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Clin Pharmacokinet. 2016;55(5):615-24.
19. Frey R, Becker C, Saleh S, Unger S, van der Mey D, Mück W. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Riociguat. Clin Pharmacokinet [revista en Internet]. 2017 [citado 17 Febrero 2018]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0604-7>.

Descubra cómo más de 300 hospitales han incrementado su eficiencia a través de nuestros proyectos de automatización



Si está pensando en mejorar la eficiencia en la cadena de suministros, **Grifols ofrece soluciones de logística hospitalaria** que aportan información veraz y en tiempo real para la **toma de decisiones**.

La **calidad de nuestros productos**, nuestra **fiabilidad** y una **larga experiencia** en el sector hospitalario nos ayudan a **alcanzar mayores cotas de eficiencia** para nuestros clientes.

Para más información, contacta con nuestro equipo de expertos.

Segurança do paciente na implantação de dispensários eletrônicos: análise da função "override"

DELIBERAL AP^{1,2}, PEREIRA MENEZES C², BUENO D^{1,3,4}

1 Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul (Brasil)

2 Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rio Grande do Sul (Brasil)

3 Departamento de Produção e Controle de Medicamentos - Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul (Brasil)

4 Programa de Pós-graduação Ensino em Saúde - Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul (Brasil)

Fecha de recepción: 02/03/2018 - Fecha de aceptación: 25/05/2018

RESUMO

Introdução: Existem fortes evidências de que a utilização de tecnologias são estratégias importantes para prevenção de erros relacionados a medicamentos. O uso de dispensários eletrônicos é cada vez mais frequente nas organizações de saúde. Uma das funcionalidades dos dispensários eletrônicos é a função "override", a qual permite o acesso a determinados medicamentos antes da revisão do farmacêutico. Este estudo tem como objetivo analisar os medicamentos dispensados em dois dispensários eletrônicos, sendo um com a função "override" ativada e outro sem a função ativada.

Métodos: Estudo transversal retrospectivo, realizado em 2016 num hospital universitário. Foram analisados 5.059 medicamentos retirados e prescritos em dois dispensários eletrônicos (64 leitos). Os medicamentos foram categorizados e o banco de dados foi criado no programa Excel 2013. A análise esta-

tística foi realizada com software estatístico SPSS (versão 18.0) para Windows e o teste de qui-quadrado foi utilizado para comparação dos dados encontrados ($p < 0,001$).

Resultados: No dispensário eletrônico sem a função "override" ativada foram retirados 3.594 medicamentos e 1.465 medicamentos no outro. Observou-se que 79,5% dos medicamentos prescritos foram retirados do dispensário eletrônico sem a função "override" ativada. Referente ao dispensário eletrônico com função "override" ativada 2,9% dos medicamentos foram retirados acima da quantidade prescrita e 3,0% dos medicamentos retirados foram para pacientes sem prescrição médica eletrônica.

Conclusões: Foi verificado que o uso da função "override" está relacionado a retirada de medicamentos sem prescrição médica eletrônica. Fragilidades no sistema dos dispensários eletrônicos foram observadas no dispensário eletrônico sem a função "override" ativada.

Palavras chave: **Segurança do paciente, automação, assistência farmacêutica.**

Patient safety in implantation of automated dispensing cabinets: analysis of function "override"

SUMMARY

Introduction: There is strong evidence that the uses of technologies are important strategies for preventing drug-related errors. The use of automated dispensing cabinets is becoming more frequent in health organizations. One of the functionalities of automated dispensing cabinets is the override function, which allows access to certain drugs before the pharmacist's review. This study aims to analyze the dispensed drugs in two automated dispensing cabinets, one of them with the override function activated and the other without the activated function.

Methods: A cross-sectional retrospective study, in 2016, in an university hospital. We analyzed 5,059 medications taken and prescribed in two automated dispensing cabinets (64 beds). The drugs were categorized and the database was created in the Excel 2013 program. The statistical analysis was performed with SPSS statistical software (version 18.0) for Windows and the chi-square test was used to compare the data found ($p < 0.001$).

Results: In the automated dispensing cabinets without the override function activated 3,594 drugs were withdrawn and 1,465 drugs with the the override

function activated. It was observed that 79.5% of the prescription drugs were withdrawn from the electronic dispensary without the "override" function activated. Regarding the automated dispensing cabinets with override function activated 2.9% of the medications were withdrawn above the prescribed amount and 3.0% of the medications withdrawn were for patients without electronic medical prescription.

Conclusion: It was verified that the use of the override function is related to withdrawal of medications without electronic medical prescription. Fragilities in the automated dispensing cabinets were observed without the override function activated too.

Key Words: **Pharmacy service, hospital, automation, patient safety.**

INTRODUÇÃO

Segurança do paciente e erros relacionados a medicamentos tem recebido grande atenção das organizações de saúde desde a divulgação do relatório *To Err Is Human: Building A Safer Health System*, emitido pelo Instituto de Medicina (IOM) em 1999, onde verificou-se que cerca de 98.000 pacientes hospitalizados nos Estados Unidos morrem todos os anos devido a erros médicos, sendo 7.000 unicamente por erros relacionados a medicamentos¹⁻⁴. Em 2006 o IOM apontou uma estimativa anual de 400.000 eventos adversos e custos estimados em 3,5 bilhões de dólares^{3,5}. Em 2016, estudo publicado pelo *British Medical Journal* mostrou que erros médicos são apontados como terceira causa de morte nos Estados Unidos⁶.

Com o objetivo de reduzir em 50% os danos graves e evitáveis relacionados aos medicamentos em todos os países, nos próximos 5 anos, a Organização Mundial da Saúde (OMS), lançou o terceiro desafio global para a segurança do paciente: *Global Patient Safety Challenge on Medication Safety*⁷. Embora a evidência observada na literatura para melhorar a segurança e reduzir os danos nos últimos anos tenha sido inconsistente é claro que a estrutura e os processos relacionados ao uso de medicamentos mudaram significativamente^{1,2}. O processo de utilização do medicamento pode ser dividido em quatro fases: prescrição, transcrição, preparação/dispensação e administração², a segurança no uso de medicamentos depende de múltiplos fatores interconectados nessas fases⁸⁻¹⁰. Existem fortes evidências de que a utilização de tecnologias são estratégias importantes para prevenção de erros relacionados a medicamentos¹¹⁻¹³.

A dispensação apropriada, oportuna e precisa encontra-se bem estabelecida como uma responsabilidade farmacêutica, a automação tem se desenvolvido para facilitar o cumprimento dessas responsabilidades, expandir o sistema de distribuição e melhorar a eficiência desse processo. O uso de dispensários eletrônicos é cada vez mais frequente nas organizações de saúde, principalmente devido à transição da profissão farmacêutica que passa a dar ênfase na atenção direta ao paciente, mudanças nos sistemas de saúde e pressão para redução de custos¹⁴.

Os dispensários eletrônicos são dispositivos informatizados que permitem que os medicamentos sejam armazenados e dispensados na área assistencial. Em 2007, nos Estados Unidos, cerca de 80% dos hospitais apresentavam dispensários eletrônicos¹⁵. Estudo realizado pela *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) em 2014, verificou que 97% dos hospitais analisados apresentavam dispensários eletrônicos¹⁴. Conforme o *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) várias instituições hospitalares utilizam os dispensários eletrônicos como seu principal método de dispensação. Essa mudança no modelo de distribuição altera a forma de trabalho das equipes de saúde¹⁵.

Os dispensários eletrônicos podem ser classificados em sistemas *profile* e *non-profile*. Um dos mais importantes aprimoramentos de segurança das últimas décadas foram os sistemas *profile*^{15,16}, esses estão em interface com o sistema informatizado de prescrição médica, de tal forma que o dispensário eletrônico somente irá liberar o medicamento após prescrição médica e revisão farmacêutica^{3,11,15}. Os sistemas *non-profile* não exigem a prescrição médica por meio eletrônico, disponibilizando todos os medicamentos cadastrados ao usuário³.

Uma das funcionalidades dos dispensários eletrônicos (sistema *profile*) é a função "override", a qual permite acesso limitado a determinados medicamentos antes da revisão do farmacêutico, especialmente em casos de urgência e emergência^{3,14,15}. Conforme o ISMP, "override" é o processo de ig-

norar a revisão do farmacêutico de uma prescrição médica para obter um medicamento de um dispensário eletrônico, quando a avaliação do paciente indica que um atraso na terapia (esperar pela revisão de um farmacêutico) prejudicaria o paciente^{15,17}. A preocupação com esta funcionalidade é que o risco de erros relacionados aos medicamentos aumente^{16,18}, por isso políticas e critérios organizacionais devem ser definidos, limitando o acesso "override" somente para medicamentos que o uso sem revisão farmacêutica supere o risco¹⁴.

Nesse sentido este estudo tem como objetivo analisar os medicamentos dispensados por dois dispensários eletrônicos sistemas *profile*, sendo um deles com a função "override" ativada e outro sem a função ativada e comparar os resultados entre os dois tipos de configurações de dispensários eletrônicos.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo, no período 01 de junho de 2016 a 08 de junho de 2016, através da busca ativa de prontuário eletrônico, prescrição médica informatizada e relatórios de dispensação de medicamentos dos dispensários eletrônicos. O estudo foi realizado em um hospital universitário geral com capacidade instalada de 843 leitos. A prescrição médica eletrônica é utilizada em todas as unidades de internação e possui validade de 24 horas. No período de setembro de 2013 a junho de 2016, foram implantados 20 dispensários eletrônicos, contemplando 13 unidades de internação: seis unidades de internação clínica, duas unidades de internação cirúrgica, uma unidade de internação psiquiátrica, duas unidades de tratamento intensivo, uma unidade de cuidados obstétricos e uma unidade de recuperação pós-anestésica, totalizando 409 leitos. O presente estudo analisou os dados referentes a 67 leitos, contemplando duas unidades de internação, sendo 45 leitos de uma unidade de internação cirúrgica e 24 leitos de uma unidade de recuperação pós-anestésica.

No local de estudo apenas um dispensário eletrônico possui a função "override" ativada (24 leitos), este dispensário eletrônico está localizado na unidade de cuidados pós-anestésicos, por essa razão optou-se em analisar dois dispensários eletrônicos, sendo ambos localizados em áreas cirúrgicas. O dispensário eletrônico sem a função "override" ativada está localizado numa unidade de internação cirúrgica (45 leitos). No dispensário eletrônico sem a função "override" ativada, os medicamentos somente são retirados após prescrição médica eletrônica, revisão do farmacêutico e aprazamento eletrônico do medicamento pela equipe de enfermagem. O acesso ao dispensário eletrônico é realizado através da biometria de usuário cadastrado. Após a identificação do usuário, esse seleciona o paciente desejado e o medicamento, as funcionalidades do dispensário eletrônico são acessadas através da tecnologia *touch screen*. Após a seleção do paciente na tela do dispensário eletrônico somente estarão disponíveis os medicamentos aprazados, conforme o horário de acesso. Todos os medicamentos retirados do dispensário eletrônico necessitam da leitura do código de barras após a retirada.

No dispensário eletrônico com a função "override" ativada é possível o acesso a determinados medicamentos pela equipe de enfermagem antes da revisão do farmacêutico. Nesse sistema ao selecionar o paciente desejado aparecem os medicamentos prescritos e caso seja necessário algum medicamento não prescrito, todos os medicamentos cadastrados no dispensário eletrônico aparecerão para retirada.

Os critérios de inclusão utilizados foram: prescrição médica eletrônica de pacientes internados na unidade de recuperação pós-anestésica e na unidade de internação cirúrgica 9º andar. Os critérios de exclusão foram: medicamentos dispensados pela farmácia central ou farmácias satélites, soluções de grande volume e medicamentos multidoso.

Através do relatório de dispensação de medicamentos dos dispensários eletrônicos foram extraídos os seguintes dados: prontuário, data, medicamento, horário de dispensação e quantidade retirada. Através do prontuário eletrônico verificaram-se as prescrições médicas eletrônicas e os medicamentos prescritos para os pacientes internados nas unidades. Para a análise da prescrição médica e do medicamento retirado do dispensário eletrônico foi elaborado um instrumento de coleta de dados. O banco de dados foi criado no programa Excel 2013.

Foi realizada uma análise entre os medicamentos prescritos na prescrição médica informatizada e os medicamentos retirados do dispensário eletrônico no período de vigência da prescrição médica (24 horas) para cada dia da semana. Após essa análise os dados encontrados foram categorizados: 1 - Medicamento prescrito e retirado do dispensário eletrônico, 2 - Medicamento prescrito e não retirado do dispensário eletrônico, 3 - Medicamento não prescrito e retirado do dispensário eletrônico, 4 - Medicamento se necessário ou a critério médico prescrito e retirado do dispensário eletrônico, 5 - Medicamento se necessário ou a critério médico prescrito e não retirado do dispensário eletrônico, 6 - Medicamento prescrito e retirado do dispensário eletrônico acima da quantidade prescrita e 7 - Paciente sem prescrição eletrônica e medicamento retirado do dispensário eletrônico.

A análise estatística foi realizada com software estatístico SPSS (versão 18.0) para Windows, onde as variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e percentuais. O teste de qui-quadrado foi utilizado para comparar os dados encontrados no dispensário eletrônico com a função "override" ativada e no dispensário eletrônico sem a função ativada e avaliar a significância do tamanho amostral. Foi considerado como diferença estatisticamente significativa quando o resultado foi menor do que 0,001 ($p < 0,001$). O presente estudo não apresentou "missing data".

Este projeto foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínica de Porto Alegre (cadastro nº 14-0716). Todos os pesquisadores participantes assinaram o Termo de Compromisso para utilização de dados institucionais.

Tabela 1. Medicamentos retirados do dispensário eletrônico, no período de 01 a 08 de junho de 2016, nas unidades de internação cirúrgica (sem a função "override" ativada) e de recuperação pós-anestésica (com a função "override" ativada)

		1 Medicamento prescrito e retirado do dispensário eletrônico	2 Medicamento prescrito e não retirado do dispensário eletrônico	3 Medicamento não prescrito e retirado do dispensário eletrônico	4 Medicamento SN ou ACM prescrito e retirado do dispensário eletrônico	5 Medicamento SN ou ACM prescrito e não retirado do dispensário eletrônico	6 Medicamento prescrito e retirado do DE acima do prescrito	7 Paciente sem prescrição eletrônica e medicamento retirado do DE	Total
Sem função "override"	Número	2.858*	232*	0	488	2	14	0	3.594
	%	79,5%	6,5%	,0%	13,6%	,1%	,4%	,0%	100,0%
Com função "override"	Número	830	59	45*	444*	0	43*	44*	1.465
	%	56,7%	4%	3,1%	30,3%	,0%	2,9%	3,0%	100,0%
Total	Número	3.688	291	45	932	2	57	44	5.059
	%	72,9%	5,8%	,9%	18,4%	,0%	1,1%	,9%	100,0%

Teste qui-quadrado ($p < 0,001$). Valores com asterisco indicam associação local.

Tabela 2. Medicamentos retirados do dispensário eletrônico, excluindo os medicamentos prescritos "se necessário" e "à critério médico, no período de 01 a 08 de junho de 2016, nas unidades de internação cirúrgica (sem a função "override" ativada) e de recuperação pós-anestésica (com a função "override" ativada)

		1 Medicamento prescrito e retirado do dispensário eletrônico	2 Medicamento prescrito e não retirado do dispensário eletrônico	3 Medicamento não prescrito e retirado do dispensário eletrônico	6 Medicamento prescrito e retirado do DE acima do prescrito	7 Paciente sem prescrição eletrônica e medicamento retirado do DE	Total
Sem função "override"	Número	2.858*	232	0	14	0	3.104
	%	92,1%	7,5%	,0%	,5%	,0%	100,0%
Com função "override"	Número	830	59	45*	43*	44*	1.021
	%	81,3%	5,8%	4,4%	4,2%	4,3%	100,0%
Total	Número	3.688	291	45	57	44	4.125
	%	89,4%	7,1%	1,1%	1,4%	1,1%	100,0%

Teste qui-quadrado ($p < 0,001$). Valores com asterisco indicam associação local.

RESULTADOS

Os resultados encontrados foram analisados sob duas perspectivas: análise de todos os medicamentos retirados do dispensário eletrônico e análise dos medicamentos retirados, exceto medicamentos prescritos "se necessário" e "à critério médico". Referente a análise de todos os medicamentos retirados do dispensário eletrônico foi observado o total de 5.059 medicamentos. No dispensário eletrônico sem a função "override" ativada foram retirados 3.594 medicamentos, no dispensário eletrônico com função "override" ativada foram retirados 1.465 medicamentos. Quando realizada a análise dos medicamentos retirados, exceto medicamentos prescritos "se necessário" e "à critério médico", foi observado o total de 4.125 medicamentos retirados do dispensário eletrônico, sendo 3.104 medicamentos do dispensário eletrônico sem a função "override" ativada e 1.021 medicamentos do dispensário eletrônico com função "override" ativada.

No dispensário eletrônico sem a função "override" ativada quando analisados todos os medicamentos, foi observado que 79,5% dos medicamentos prescritos foram retirados do dispensário eletrônico. Quando excluído da análise os medicamentos prescritos "se necessário" e "à critério médico" observou-se que 92,1% medicamentos prescritos foram retirados do dispensário eletrônico. No dispensário eletrônico sem a função "override" ativada não foi verificada a retirada de medicamentos não prescritos. Foi observado um total de 0,4% de medicamentos retirados dos dispensários eletrônicos acima da quantidade prescrita.

No dispensário eletrônico com função "override" ativada quando analisados todos os medicamentos, foi observado que 56,7% dos medicamentos prescritos foram retirados do dispensário eletrônico. Quando excluído da análise os medicamentos prescritos "se necessário" e "à critério médico" observou-se que 81,3% medicamentos prescritos foram retirados do dispensário eletrônico. No dispensário eletrônico com função "override" ativada, quando todos os medicamentos foram analisados, foi verificado que 3,1% dos medicamentos retirados não tiveram o medicamento prescrito na prescrição médica eletrônica. O total de 2,9% de medicamentos foi retirado dos dispensários eletrônicos acima da quantidade prescrita e 3,0% dos medicamentos retirados foram para pacientes sem prescrição médica eletrônica. Nessa análise quando retirados os medicamentos prescritos "se necessário" e "à critério médico" observou-se que os resultados sobem para 4,4%, 4,2% e 4,3%, respectivamente.

O presente estudo apresenta como fator limitante, a análise de dados de relatórios institucionais que retratam dados da instituição de pesquisa e que pode não refletir a realidade de outras instituições hospitalares.

DISCUSSÃO

A ASHP apoia o uso do dispensário eletrônico quando libera o farmacêutico de funções de distribuição de mão-de-obra intensiva, melhora o atendimento de pacientes por farmacêuticos e enfermeiros, melhora a prestação de contas, o armazenamento e a disponibilidade de medicamentos¹⁴. A experiência com dispensário eletrônicos sugere que, quando utilizados adequadamente, benefícios podem ser verificados^{14,19-21}, por outro lado quando os dispensários eletrônicos não são utilizados de forma adequada, podem ser verificados efeitos indesejáveis comprometendo a segurança do paciente^{14,22-24}.

No presente estudo, quando analisado o dispensário eletrônico sem a função "override" ativada, e incluídos

todos os medicamentos retirados do dispensário eletrônico, foi observado que 79,5% dos medicamentos prescritos foram retirados do dispensário eletrônico. Quando excluídos da análise os medicamentos prescritos "se necessário" e "à critério médico" observou-se o valor de 92,1%. Observa-se que 7,9% dos medicamentos prescritos não foram retirados do dispensário eletrônico, esse resultado pode ser justificado por: recusa do paciente, transferência de unidade, alta, óbito, suspensão médica verbal, falhas no processo de enfermagem, perda de acesso venoso, necessidade de sonda, retirada ou perda de sonda, paciente fora do leito, paciente em exame, são alguns exemplos. No dispensário eletrônico sem a função "override" ativada não foi verificada a retirada de medicamentos não prescritos.

No dispensário eletrônico com a função "override" ativada quando todos os medicamentos foram analisados, foi observado que 56,7% dos medicamentos prescritos foram retirados do dispensário eletrônico. Quando excluído da análise os medicamentos prescritos "se necessário" e "à critério médico" observou-se que 81,3% medicamentos prescritos foram retirados do dispensário eletrônico, sendo que 5,8% dos medicamentos prescritos não foram retirados do dispensário eletrônico.

O uso de dispensários eletrônicos contribui com a precisão e eficiência dos processos logísticos, mas não impedem que erros relacionados a medicamentos aconteçam. De acordo com o relatório de dados MEDMARX dos Estados Unidos, durante o ano de 2003, foi observado que 4,1% dos erros observados estavam relacionados ao uso de dispensários eletrônicos, sendo esses erros atribuídos a reposição manual de medicamentos, função "override" e a evasão das características de segurança das máquinas^{19,25}.

O objetivo da função "override" é permitir o acesso a medicamentos em situações de urgência e emergência, locais sem farmácias 24 horas e unidades de emergência. O uso inadequado da função "override" é baseado em padrões de prática, percepções de que a farmácia não pode processar a prescrição médica tão rapidamente quanto necessário e com prescrições médicas verbais¹⁹.

No presente estudo no dispensário eletrônico com a função "override" ativada, foi observado um total de 3,1% medicamentos retirados sem que estivessem prescritos, nesses casos o paciente possuía uma prescrição eletrônica, porém o medicamento retirado não estava nessa prescrição. Verificou-se um total de 3,0% de medicamentos retirados sem prescrição médica eletrônica, nesses casos o paciente não possuía prescrição médica eletrônica. Quando excluídos da análise os medicamentos prescritos "se necessário" e "à critério médico" observou-se os seguintes resultados: 4,4% e 4,3%, respectivamente. Esses resultados não foram observados no dispensário eletrônico sem a função "override" ativada.

A administração de medicamentos antes da avaliação do farmacêutico aumenta o risco de erros relacionados a medicamentos^{2,19,24,25}. A *Joint Commission Standard Medication Management* 4.10 (MM.4.10) afirma que um farmacêutico deve revisar todas as prescrições de medicamentos antes da dispensação^{16,19}. O desafio com o uso de dispensários eletrônicos é prevenir que medicamentos sejam retirados e administrados sem a avaliação farmacêutica em ambientes que não sejam de emergência¹⁹.

Na literatura são observados diversos relatos de erros relacionados a medicamentos, secundários a função "override". Kester *et al.* (2006) examinaram 470 medicamentos retirados

do dispensário eletrônico através da função "override", sendo que 55 (11,7%) não foram retirados de acordo com a orientação médica, 47 dos 55 medicamentos retirados (10%) resultaram de prescrições incorretamente documentadas (prescritos verbalmente). As restantes oito retiradas (1,7%) foram resultado de erros relacionados a medicamentos ou *near misses*, descritos como medicamentos removidos incorretamente, mas nunca dados ao paciente. Os autores explicaram que esses problemas ocorreram quando a farmácia foi fechada e quando todos os medicamentos ficaram disponíveis através da função "override". Os autores sugeriram que a função "override" só fosse usada quando a farmácia do hospital estivesse fechada e somente em situações de emergência e pré-procedimento, e que os medicamentos para dor intravenosa deveriam sempre ser obtidos função "override"^{19,26}.

Nesse trabalho foi observado um total de 0,4% (dispensário eletrônico sem a função "override" ativada) e 2,9% (dispensário eletrônico com a função "override" ativada) de medicamentos retirados do dispensário eletrônico acima da quantidade prescrita e avaliada pelo farmacêutico. Esse resultado permitiu a identificação de fragilidades relacionadas ao dispensário eletrônico, pois mesmo sem a função "override" ativada o dispensário eletrônico permitiu que a quantidade de determinado medicamento fosse extrapolada no momento da retirada. Resultados como estes corroboram a importância do monitoramento, controle e treinamento dos processos e pessoas envolvidas.

CONCLUSÕES

A partir deste estudo, através da análise dos medicamentos dispensados por dois dispensários eletrônicos foi possível verificar que quando a função "override" é ativada observa-se que medicamentos são retirados do dispensário sem prescrição médica eletrônica, sendo esse resultado não observado no dispensário eletrônico sem a função "override" ativada. No dispensário eletrônico sem a função "override" ativada foi observada a possibilidade de retirar medicamentos do dispensário eletrônico acima da quantidade liberada pelo farmacêutico, refletindo uma fragilidade do sistema do dispensário eletrônico.

Os resultados encontrados mostram que medidas de controle devem ser implementadas pelas instituições de saúde para o uso da função "override". A identificação de possíveis fragilidades existentes no sistema dos dispensários eletrônicos, verificadas nesses estudos, sinalizam a necessidade de monitoramento contínuo do uso dessa tecnologia.

Agradecimentos: Ao Serviço de Farmácia - Seção de Gerenciamento e Logística de Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Em especial às pessoas pioneiras que não mediram esforços para a concretização e eficiência do atual modelo de dispensação de medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre: Simone Dalla Pozza Mahmud, Mayde Torriani, Graziela Cristine Goerck, Leonardo Feix e Thalita Silva Jacoby, a qual segue o trabalho iniciado e apoia e incentiva a produção de trabalhos científicos nessa área, assim como os demais.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

BIBLIOGRAFIA

1. National Patient Safety Foundation. Free from Harm: Accelerating Patient Safety Improvement Fifteen Years after To Err Is Human. National Patient Safety Foundation, Boston, MA; 2015.

2. Cochran GL, Barret RS, Horn AD. Comparison of medication safety systems in critical access hospitals: Combined analysis of two studies. *Am J Health-Syst Pharm.* 2016;73:1167-73.
3. Borges Filho WM, Ferracini FT. *Prática Farmacêutica no Ambiente Hospitalar*. 2 ed, Rio de Janeiro: Atheneu, 2010:139.
4. Aspden P, Wolcott J, Bootman JL, Cronenwett LR. Committee on Identifying and Preventing Medication Errors. *Preventing medication errors. Quality Chasm Series (Hardcover)*. Washington: National Academies Press; 2007.
5. Cipriano SL. Proposta de um conjunto de indicadores para utilização na Farmácia Hospitalar com foco na Acreditação Hospitalar [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, São Paulo; 2004.
6. Makary MA, Michael D. Medical error - the third leading cause of death in the US. *BMJ [internet]*. 2016 [acesso em 2018 fev 17]. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/353/bmj.i2139>.
7. World Health Organization. Who Global Patient Safety Challenge. [Internet]. 2017 [acesso em 2018 abr 14]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255263/WHO-HIS-SDS-2017.6-eng.pdf;jsessionid=F6C61222C5F48830A8440FA168816896?sequence=1>.
8. Fanning L, Jones N, Clin D, Manias E. Impact of automated dispensing cabinets on medication selection and preparation error rates in an emergency department: a prospective and direct observational before-and-after study. *Journal of Evaluation in Clinical Practice.* 2016;22:156-163.
9. Cousein E, Mareville J, Lerooy A, Caillau A, Labreuche J, Dambre D, et al. Effect of automated drug distribution systems on medication error rates in a shortstay geriatric unit. *J Eval Clin Pract.* 2014;20(5):678-684.
10. Chapuis C, Roustit M, Bal G, Schwebel C, Pansu P, David-Tchouda S, et al. Automated drug dispensing system reduces medication errors in an intensive care setting. *Crit Care Med.* 2010;38(12): 2275-81.
11. Menezes, CP. Percepção da enfermagem e avaliação da segurança do paciente na implantação de dispensários eletrônicos [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica; 2016.
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Technologies to Reduce Errors in Dispensing and Administration of Medication in Hospitals: Clinical and Economic Analyses. *CADTH Technology Overviews.* 2010;1(3):e0116.
13. Agrawal, A. Medication errors: prevention using information technology systems. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2009;67:681-686.
14. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on the safe use of automated dispensing devices. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67:483-90.
15. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Guidance on the interdisciplinary safe use of automated dispensing cabinets. Horsham, PA: Institute for Safe Medication Practices, [internet]. 2008 [acesso em 2018 fev 17]. Disponível em: https://www.ismp.org/tools/guidelines/ADC_Guidelines_Final.pdf.
16. Joint Commission. Medication management standard MM.05.01.01. In: *Comprehensive accreditation manual for hospitals. (Updated annually)*. Oakbrook Terrace, IL: Joint Commission.
17. Drake E, Srinivas P, Trujillo T. Using computerized prescriber order entry to limit overrides from automated dispensing cabinets. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73:1033-1035.
18. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Medication Safety Self Assessment for Automated Dispensing Cabinets. Horsham, PA: Institute for Safe Medication Practices, [internet]. 2009 [acesso em 2018 fev 17]. Disponível em: <https://www.ismp.org/selfassessments/ADC/Survey.pdf>.
19. Miller K, Manisha S, Hitchcock L, Perry A, Engelbright J, Perlin J, et al. Evaluation of Medications Removed from Automated Dispensing Machines Using the Override Function Leading to Multiple System Changes. *Advances in patient safety: New directions and alternative approaches. Technology and Medication Safety.* 2008;4.
20. Ray MD, Aldrich LT, Lew PJ. Experience with an automated point-of-use drug distribution system. *Hosp Pharm.* 1995;30(18):20-3, 27-30.
21. Paparella S. Automated medication dispensing systems: Not error free. *J Emerg Nurs.* 2006;32:71-74.
22. Barker KN. Ensuring safety in the use of automated medication dispensing systems. *Am J Health-Syst Pharm.* 1995;52:2445-7.
23. Tribble DA. How automated systems can (and do) fail. *Am J Health-Syst Pharm.* 1996;53:2622-7.
24. Oren E, Shaffer ER, Guglielmo BJ. Impact of emerging technologies on medication errors and adverse drug events. *Am J Health-Syst Pharm.* 2003; 60:1447-58.
25. MEDMARX 5th anniversary data report: A chartbook of 2003 findings and trends 1999-2003. Rockville, MD: The United States Pharmacopeia; 2004.
26. Kester K, Baxter J, Freudenthal K. Errors associated with medications removed from automated dispensing machines using override function. *Hosp Pharm.* 2006;41:535-537.

Características clínico-epidemiológicas de un brote de *Klebsiella pneumoniae* Oxa48 en una UCI médico-quirúrgica. Una experiencia para reflexionar

GÓMEZ-DE RUEDA F¹, TENA-SEMPERE ME², ELÓSEGUI-HORNO I¹, SALCEDO-LAGULLÓN JL³, LÓPEZ-MUDARRA LC³, GÁLVEZ DEL POSTIGO-RUIZ A⁴

¹ UGC Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén (España)

² UGC Oftalmología, H.S.J.D Aljarafe, Bormujos. Sevilla (España)

³ Dirección Gerencia y Médica. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén (España)

⁴ Dpto. Ciencias de la Salud. Cátedra de Microbiología de los Alimentos. Universidad de Jaén. Jaén (España)

Fecha de recepción: 30/04/2018 - Fecha de aceptación: 23/07/2018

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características clínico-epidemiológicas y las medidas de contención para prevenir brotes infecciosos por gérmenes multirresistentes (MR) y los posibles errores cometidos durante el manejo del mismo.

Materiales y método: Estudio observacional y retrospectivo de una serie de casos de pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae* Oxa48 en una Unidad de Cuidados Intensivos de 7 meses de duración, donde se analizaron las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes.

Resultados: De los 12 pacientes analizados, 10 de ellos eran hombres con edad media superior a los 60 años y todos ellos infectados o colonizados por *K. pneumoniae* Oxa48. Los datos analíticos fueron compatibles con paciente crítico

ingresado en una UCI, lo que contribuyó al infausto pronóstico y desenlace de los pacientes. La estancia media de hospitalización fue de 68 días y donde todos los pacientes recibieron antibiótico dirigido de amplio espectro.

El bajo grado de aplicación de las medidas de prevención tanto del personal como de familiares, no resultaron efectivas y permitieron la diseminación del germen MR con un balance final de 10 exitus, contribuyendo a este infausto desenlace el inestable estado clínico de los pacientes.

Conclusiones: Es necesario un conocimiento preciso del germen y mayor severidad en la aplicación de las medidas para contener brotes de infecciones por multirresistentes. La frágil situación del paciente crítico, lo hace más sensible a un desenlace fatal.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*, epidemiología, medidas de control.

Clinical-epidemiological characteristics of an outbreak of *Klebsiella pneumoniae* Oxa48 in a medical-surgical ICU. An experience to reflect

SUMMARY

Objective: To analyze the clinical-epidemiological characteristics and the containment measures to prevent infectious outbreaks due to multiresistant germs (MR) and the possible errors committed during the management thereof.

Materials and methods: Observational and retrospective study of a series of cases of patients infected with *Klebsiella pneumoniae* Oxa48 in a 7-month

Intensive Care Unit, where the clinical and epidemiological characteristics of the patients were analyzed.

Results: Of the 12 patients analyzed, 10 of them were men with an average age of over 60 years and all of them were infected or colonized by *K. pneumoniae* Oxa48. The analytical data were compatible with a critical patient admitted to an ICU, which contributed to the unfortunate prognosis and outcome of the patients. The average hos-

pital stay was 68 days and all patients received broad-spectrum directed antibiotics. The low degree of application of prevention measures for both, staff and family members, was not effective and allowed the MR-germ to be disseminated with a final outcome of 10 deaths, contributing to this unfortunate outcome the unstable clinical state of the patients.

Conclusions: Precise knowledge of the germ is necessary and greater severity in the application of the measures to contain outbreaks of multiresistant infections. The fragile situation of the critical patient makes him more sensitive to a fatal outcome.

Key Words: *Klebsiella pneumoniae*, epidemiology, control measures.

INTRODUCCIÓN

En torno a un 15% de los pacientes hospitalizados son susceptibles de una infección relacionada con la asistencia sanitaria (IRAS), siendo especialmente interesantes aquellos microorganismos resistentes a los tratamientos comúnmente utilizados. Estos gérmenes –a menudo bacterias– están directamente relacionados con una mayor morbimortalidad, lo que implica mayores estancias hospitalarias y consumo de recursos^{1,2}, siendo comúnmente conocidas como bacterias multirresistentes (BMR).

La principal expresión de la inactividad a antibióticos es la existencia de bacterias patógenas con resistencia combinada a diferentes antibióticos³, lo que se conoce como multirresistencia (MDR).

Magiorakos *et al.*⁴ definieron la MDR como la ausencia de sensibilidad al menos a un antibiótico de tres o más familias útiles para el tratamiento de las infecciones producidas por cada una de las especies bacterianas consideradas. En este mismo trabajo se definió la resistencia extendida (XDR) como la ausencia de sensibilidad al menos a un antibiótico de todas las familias excepto una o dos, y la pan-resistencia (PDR) como la ausencia de sensibilidad a todos los antibióticos de todas las familias habitualmente utilizadas en el tratamiento.

Además, el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)⁵ establece cuatro marcadores de resistencia a antimicrobianos (RAM): *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SARM), *Enterococos* resistentes a vancomicina (ERV), *Enterobacterias* resistentes a cefalosporinas de 3ª generación y microorganismos resistentes a antibióticos carbapenémicos.

Desde un punto de vista epidemiológico, la verdadera importancia de las BMR estriba en la rápida transmisión de diferentes mecanismos para evadir el efecto de los ATB, facilitando la selección de cepas resistentes⁶.

Así, durante la última década estamos asistiendo a un aumento, cada vez más frecuente, de infecciones causadas por bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos, incluyendo *Enterobacterias-MR* (EB-MR), *Pseudomonas aeruginosa-MR* (PSA-MR) y *Acinetobacter baumannii-MR* (AB-MR)⁷⁻⁹.

Algunas de estas enterobacterias son productoras de enzimas beta-lactamasas capaces de hidrolizar el anillo beta-lactámico, inutilizando a estos antibióticos y determinando el mecanismo de su resistencia. La mayoría de trabajos publicados, relacionan la multirresistencia de enterobacterias con la producción de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas fundamentalmente, siendo estas últimas, las responsables de inactivar a los antibióticos carbapenémicos. Estas carbapenemasas¹⁰, se clasifican según Ambler¹¹, en tres clases: clase A (KPC), clase B o metalo-beta-lactamasas (VIM, IMP y NDM) y clase C o serín-carbapenemasas (OXA48), constituyendo en la actualidad un problema clínico y de salud pública en continua evolución, cuya velocidad de diseminación conlleva un difícil control y tratamiento.

Según la experiencia de la que disponemos actualmente, los principales factores de riesgo para la adquisición de una infección por estas bacterias son entre otros, el ingreso de pacientes en UCI, la utilización de antibióticos (ATB) de amplio espectro y la cirugía¹²⁻¹⁶.

Estos microorganismos están generalmente implicados en infecciones graves, lo que suponen un gran problema de salud pública mundial. Las infecciones que causan tienen

peor pronóstico que las debidas a patógenos sensibles, y es en parte debido a que los tratamientos antimicrobianos instaurados, previos a conocer datos microbiológicos que orienten o confirmen la etiología del proceso, no son efectivos en un significativo número de casos¹⁷. El principal mecanismo de transmisión de estos gérmenes se produce a través de las manos del personal sanitario, que se colonizan al entrar en contacto con pacientes ya infectados o colonizados.

En la actualidad, *Klebsiella pneumoniae*, es la más relevante especie del género y responsable del 70% de las infecciones en humanos¹⁸, ya que debido a su ubicuitaria distribución, son múltiples las localizaciones de infección o colonización de esta bacteria^{19,20}, haciendo especialmente sencilla la contaminación de profesionales, familiares y objetos inanimados, que actúan como vectores de transmisión²¹.

El propósito por tanto de nuestro trabajo fue analizar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes durante un brote de *Klebsiella pneumoniae Oxa48* acaecido en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de un hospital de tercer nivel del sur de España, así como las medidas de contención para prevenir brotes y los posibles errores cometidos durante el manejo del mismo.

MÉTODO

Diseño

Estudio retrospectivo y observacional de una serie de casos consecutivos de 12 pacientes infectados por *Klebsiella pneumoniae Oxa48*, en el que se analizaron las características clínicas y epidemiológicas.

Ámbito

Estudio llevado a cabo en una UCI de un hospital de tercer nivel del sur de España con actividad médico-quirúrgica, coronaria, neurocríticos, traumatológica y general. El análisis de situación, recogida, tratamiento de datos y aplicación de las medidas correctoras, fueron llevadas a cabo tras yugular el brote de *Klebsiella pneumoniae* ocurrido en el último trimestre de 2017.

Sujetos

Para ello, se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes clasificados de infección o colonización por *K. pneumoniae Oxa48*. La sospecha de colonización se estableció de acuerdo a resultados microbiológicos positivos en alguna de las muestras biológicas analizadas (generalmente realizadas mediante hisopo rectal), mientras que los casos de infección, además iban acompañados de signos y síntomas propios de infección. Una de las técnicas utilizadas para el diagnóstico precoz de infección, fue la escala qSOFA (*quick Sepsis-related Organ Failure Assessment*), herramienta sencilla que establece la sospecha o infección documentada de sepsis al cumplir criterios de infección y ≥ 2 puntos en la escala (Tabla 1).

Fuentes de datos

Todos los datos fueron recopilados a través de la aplicación corporativa “Diraya Atención Hospitalaria” (DAH), módulo de historia única digital de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía y del software corporativo MPA® de resultados bioquímicos y microbiológicos. El periodo de estudio estuvo comprendido durante los meses de septiembre de 2017 a marzo de 2018.

Tabla 1. qSOFA (*quick Sepsis-related Organ Failure Assessment*)

	0	1	2	3	4
Respiración PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	221-301	142-220	67-141	<67
Coagulación 10 ³ /mm ³	150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirrubina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Cardiovascular Tensión arterial (mmHg)	PAM ≥70	<70	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina 5,1-11,9 A ≤0,1 NA ≤0,1	Dopa >15 A >0,1 NA >0,1
SNC Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina (mg/dl) o Flujo urinario (ml/d)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	<200

Variables

Las variables consideradas fueron analíticas, antropométricas de pacientes e higiénicas de la propia Unidad de ingreso hospitalario.

En el marco clínico, se consideraron variables analíticas de control como creatinina sérica (mg/dl), leucocitos (mm³), ácido láctico (mmol/L), frecuencia respiratoria (rpm), presión arterial media (PAm, mmHg), enzimas hepáticas (GGT, GOT y GPT) (U/L), hemoglobina (g/L), plaquetas (10³/mm³), registro de temperatura (°C) y PCR (proteína C reactiva, mg/L) como reactante de fase aguda. Entre las antropométricas, se recopilaban talla (cm), peso (kg) y sexo (v/m). También se filió el germen, los días de ingreso hospitalario en UCI y el desenlace de los pacientes.

Se registró la procedencia de los pacientes (Servicios médicos y quirúrgicos) con el fin de establecer una posible relación entre el Servicio de origen y el potencial foco de infección, sin poder concluir ninguna asociación, si bien la patología quirúrgica fue más prevalente que la médica.

Las medidas salubres (Tabla 2) aplicadas, son las contempladas en los protocolos consensuados entre dicha Unidad de Gestión Clínica (UGC) y el Servicio de Medicina Preventiva del Centro Hospitalario, auspiciadas por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH).

Independientemente de las medidas habituales de descontaminación, una vez que el box de ingreso y estancia hospitalaria era abandonado, se utilizaban dispositivos de emisión de gases derivados de amonio cuaternario (AirTotal®) con actividad desinfectante, antes de ocupar de nuevo la estancia, asumiendo así una situación de esterilidad de partida al ingreso del nuevo paciente.

Entre las higiénicas, se tuvieron en cuenta medidas recomendadas para prevenir infecciones por BMR, tales como²²: designación de un intensivista supervisor del uso de antiinfectivos (especialmente aquellos de amplio espectro o restringidos en el Centro Hospitalario de referencia), evitar uso

empírico de ATB restringidos o de amplio espectro cuando exista sospecha de sepsis por BMR, enfermera de referencia para garantizar las medidas de contención, comprobación mediante "check-list" de posibles portadores de BMR, aislamientos, protocolo de limpieza y desinfección de instalaciones, esterilización de utensilios, higiene de manos, higiene diaria de pacientes colonizados, cultivos de control y tipificación molecular del agente etiológico.

RESULTADOS

Se revisaron datos analíticos de 12 historias de salud, considerando paciente infectado o colonizado por *K. pneumoniae* durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. Del total de pacientes en seguimiento, el 83% eran hombres, con una edad media de 63 años y rango de (53-76).

Todos los pacientes presentaban criterios de infección, con cifras de leucocitos superiores a 12.000/mm³ o inferiores a 4.000/mm³, lactato superior a 2 mmol/L (en ausencia de hipovolemia) y taquipnéicos con frecuencias respiratorias superiores 22 rpm. Además, 3 de los 12 pacientes, fueron clasificados de sepsis (requirieron fluidoterapia) y uno de ellos se clasificó de shock séptico dada la necesidad de utilizar drogas vasoactivas para mantener presiones arteriales medias (PAm) superiores a 65 mmHg. A todos se les realizó la escala q-SOFA (*quick Sepsis-related Organ Failure Assessment*), para identificación de sepsis, evidenciando además de los datos referidos, alteraciones del nivel de conciencia con registros en la escala de Glasgow ≤13 (GCS o *Glasgow Coma Scale*).

La estancia media de hospitalización fue de 68,82 días (IC95% 40,36 a 97,28), llegándose a registrar un valor máximo de 156. Los valores medios de los principales biomarcadores fueron de 1,24 (IC95% 0,93 a 1,54) y rango (0,66-2,20) mg/dl de creatinemia, 16,6x10⁹/L leucocitos, 9,71 g/dl de hemoglobina (IC95% 7,42 a 11,98), 4,28 mmol/L ácido láctico (IC95% 1,41 a 7,15), 162.375 plaquetas, GGT: 830,3 U/L (IC95% 546,82 a 1059,77), GOT: 237,5 U/L (IC95% 119,08 a 335,91) y GPT: 120,8 U/L (IC95% 41,65 a 199,94).

Tabla 2. Medidas de salubridad

Medidas de salubridad	
Bacteriemia ZERO	<ul style="list-style-type: none"> • Higiene de manos • Barrera de protección durante inserción de catéter • Empleo de clorhexidina para desinfección de piel • Evitar canalización femoral como acceso venoso central • Evitar catéteres innecesarios
Minimización infecciones urinarias	<ul style="list-style-type: none"> • Revisar procedimientos de inserción, cuidado y mantenimiento de la sonda a diario
Normas básicas de utilización de antibióticos	<ul style="list-style-type: none"> • Seleccionar el de menor espectro posible y mínima duración • Solicitud de cultivos (siempre que sea posible, previos al inicio antibióticos) • Desescalada terapéutica (siempre que sea posible) • Terapia secuencial tan pronto como se pueda
Aislamientos	<ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento por sospecha/confirmación de infección por BMR
Procedimiento de descontaminación	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicación del procedimiento en pacientes con infección o colonización por BMR

Tanto los pacientes colonizados como aquellos con signos de infección y clínica compatibles, dieron positivo para *Klebsiella pneumoniae Oxa48*, habiéndose computado un valor medio de días transcurridos desde el ingreso hasta cultivos positivos para esta bacteria de 7,36 días (IC95% 4,89 a 9,83) y rango de (3-16). La técnica empleada para las sospechas de colonización fue el frotis rectal.

Los valores medios analíticos para PCR y temperatura corporal fueron de 160,9 mg/L (IC95% 121,32 a 200,47) y 38,7°C (IC95% 38,33 a 39,27), no documentándose *Procalcitonina* (PCT) debido a valores aislados e irregularmente solicitados.

Un dato curioso y relevante, fue que de los 12 pacientes en seguimiento solo 10 tuvieron registro de cultivos y antibiogramas de sensibilidad antibiótica, lo que permitió poder implementar tratamiento dirigido con Ceftazidima/Avibactam (2g/0,5g) a razón de 1 vial cada 8 h, según indicaciones de ficha técnica. Al 56% de los pacientes, hubo que ajustarles en algún momento la medicación por función renal.

Los dos pacientes restantes fueron igualmente tratados y considerados a pesar de no disponer de *screening* microbiológico, ya que tanto la clínica como la evolución fueron compatibles con el resto de los afectados.

A pesar de todos los esfuerzos realizados, 10 de los 12 pacientes (83%) fallecieron en UCI antes de poder darles el alta a planta.

DISCUSIÓN

Desde el punto de vista epidemiológico y de salud pública, uno de los principales problemas detectados, fue que en ocasiones y a pesar de las medidas de prevención implementadas, la escasez de enfermeros, auxiliares y técnicos obligó a realizar incursiones repetidas en los diferentes boxes de hospitalización, tanto de usuarios infectados/colonizados como sanos, provocando así cierto grado de diseminación bacteriana.

A pesar de habilitar un estetoscopio exclusivo para cada box de ingreso, depositado en la entrada y restringiendo su uso a ese habitáculo para evitar así la contaminación de ins-

trumental, resultó muy difícil evitar roces y fricciones con aparataje, utensilios de intubación, sistemas de circulación e incluso la propia ropa desechable del personal facultativo.

Otro de los puntos débiles detectados y analizados, fue la contaminación y difusión de gérmenes durante los pases de visitas de los familiares, quienes en ocasiones y desoyendo la opinión del facultativo responsable, accedían al habitáculo en aislamiento sin las medidas de protección oportunas o sin llevar a cabo de forma estricta las recomendaciones de seguridad biológica. Esto sin duda contribuyó a una potencial diseminación del germen estudiado a pacientes limpios.

Por otro lado, en aquellos pacientes caracterizados inicialmente como "colonizados" y comportándose como portadores del microorganismo motivo de estudio pero sin clínica compatible con infección, se acordó realizar una "descontaminación digestiva selectiva (DDS)" siguiendo protocolos publicados por López-Santamaría *et al.*²³ en la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), a base de cápsulas de estreptomycin/neomicina.

A los pocos días de los primeros ingresos, se testó la sensibilidad de la cepa de *Klebsiella pneumoniae Oxa48* aislada, siendo ésta resistente a aminoglucósidos, lo que indujo a suspender el protocolo tras haber observado la ausencia de negativización de KP en el cultivo rectal y considerando la actuación como un aumento innecesario de la presión antibiótica.

Finalmente y tras un periodo de ingreso y análisis de unos 5 meses aproximadamente, 10 de los 12 pacientes motivo de estudio fueron exitos.

Esta situación fue relacionada con la condición crítica de los pacientes estudiados, pues la presencia de graves patologías de base, contribuyó sin duda a este infausto desenlace.

CONCLUSIONES

- Las infecciones producidas por bacterias multirresistentes han demostrado condicionar gravemente la evolución de los pacientes en una Unidad de Cuidados Intensivos.

- Es necesaria una buena filiación microbiológica para seleccionar el antibiótico más adecuado lo antes posible, minimizando así el empeoramiento clínico.

- La situación crítica basal, junto al complicado manejo clínico-terapéutico de estos gérmenes-MR y los prolongados ingresos hospitalarios, llevan asociada una elevada morbimortalidad.

- Es fundamental el cumplimiento de las medidas higiénico-preventivas tanto por profesionales como por familiares, para evitar la dispersión de gérmenes, especialmente los multirresistentes.

- El laxo cumplimiento de las normas de contención condujo a una probable diseminación del germen con un balance de exitus muy elevado.

Aportación a la literatura científica

La importancia de este trabajo reside en que las infecciones originadas por BMR generan inconvenientes adicionales por la resistencia intrínseca a la mayoría de los antimicrobianos más modernos y selectivos, lo que ocasiona una dificultad añadida para alcanzar éxito clínico y terapéutico. Por tanto, nuestra única pretensión, es que esta experiencia pudiera contribuir a otros profesionales sanitarios en la mejora sobre el manejo de estas infecciones, reflexionando de lo que se debería o no hacer.

Financiación: Los autores no han recibido financiación alguna durante la preparación de este manuscrito.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(4):254-63.
- Asensio A, Monge D. Epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(6):333-7.
- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Protocolo de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica (ProtocoloMMR). Madrid, 2016.
- Magiorakos et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan-drug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):268-81.
- European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency. ECDC/EMA joint technical report: the bacterial challenge: time to react.: European centre for disease prevention and control & European medicines agency, Stockholm, Sweden & London, United Kingdom, 2009.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute

care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcareassociatedinfectionsantimicrobial-use-PPS.pdf>.

7. L. Martínez-Martínez, J. Calvo. The growing problem of antibiotic resistance in clinically relevant Gram-negative bacteria: Current situation *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 28 (2010), pp. 25-31. [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(10\)70027-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70027-6).

8. N. Woodford, J.F. Turton, D.M. Livermore. Multiresistant Gram-negative bacteria: The role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*, 35 (2011), pp. 736-755. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00268.x>.

9. J. Ho, P.A. Tambyah, D.L. Paterson. Multiresistant Gram-negative infections: A global perspective. *Curr Opin Infect Dis*. 23 (2010), pp. 546-553. <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e32833f0d3e>.

10. J. Oteo, et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(10):666-670.

11. T.R. Walsh. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010;36:S8-S14.

12. Sánchez-Romero I, Asensio A, Oteo J, Muñoz-Algarra M, Isidoro B, Vindel A, et al. Nosocomial outbreak of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of multilocus sequence type 15: Molecular basis, clinical risk factors, and outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:420-7.

13. Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: A review of published case series and case reports. *Ann Clin MicrobiolAntimicrob*. 2012;11:32.

14. Oteo J, Hernández-Almaraz JL, Gil-Antón J, Vindel A, Fernández S, Bautista V, et al. Outbreak of VIM-1-carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:1144-6.

15. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:89-96.

16. Cantón R, Bryan J. Global antimicrobial resistance: From surveillance to stewardship. Part 1: Surveillance and risk factors for resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10:1269-71.

17. M.C. Fariñas, L. Martínez-Martínez. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(6):402-409.

18. Hansen DS, Gottschau A, Kolmos HJ. 1998. Epidemiology of *Klebsiella* bacteraemia: a case control study using *Escherichia coli* bacteraemia as control. *J Hosp Infect* 38:119-32. [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701\(98\)90065-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701(98)90065-2).

19. Broberg CA, Palacios M, Miller VL. 2014. *Klebsiella*: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. *F1000Prime Rep* 6:64.

20. Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, Tzouveleki LS. 2012. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a clinical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 10:1393-1404. <http://dx.doi.org/10.1586/eri.12.138>.

21. Johann D. D. Pitout,a,b,c,d Patrice Nordmann,e,f Laurent Poirel. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. *Antimicrob Agent Chemother*. 2015;59(10).

22. Prevención del desarrollo de bacterias multirresistentes en pacientes críticos. Grupo de trabajo Resistencia Zero, Hospital Vall d'Hebron. 2014.

23. López-Santamaría Donoso J, Guerra Viguera I. Nueva formulación de neomicina y estreptomina para la descontaminación digestiva de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas. *Farm. Hosp*. 2017;41(5):646-647.



Su mundo le espera

El déficit de hierro no altera lo que a un paciente le gusta hacer pero si la capacidad para llevarlo a cabo.

La elección del tratamiento adecuado del déficit de hierro debería centrarse en la rápida recuperación de los pacientes.

Ferinject permite una vuelta a la normalidad en la vida de sus pacientes gracias a la recuperación de los depósitos de hierro.¹⁻³



Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Ferinject® 50 mg/ml. Solución inyectable y para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un ml de solución contiene 50 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 2 ml contiene 100 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 10 ml contiene 500 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 20 ml contiene 1.000 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Un ml de solución contiene hasta 5,5 mg [0,24 mmol] de sodio, ver sección 4.4. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable y para perfusión. Solución acuosa de color marrón oscuro, no transparente. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Ferinject® está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico del déficit de hierro debe fundamentarse en pruebas analíticas. **4.2 Posología y forma de administración:** Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Ferinject®. Ferinject® únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada administración de Ferinject® por si surgieran efectos adversos [consulte la sección 4.4]. **Posología:** La posología de Ferinject® sigue un enfoque gradual: [1] determinación de las necesidades individuales de hierro, [2] cálculo y administración de las dosis de hierro y [3] evaluaciones tras la reposición de hierro. Estos pasos se describen a continuación: Paso 1: Determinación del hierro necesario. Las necesidades individuales de hierro para su reposición con Ferinject® se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina [Hb] del paciente. Consulte la Tabla 1 para determinar las necesidades de hierro.

Tabla 1: Determinación del hierro necesario

Hb		Peso corporal del paciente		
g/dl	mmol/l	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	70 kg o más
< 10	< 6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
De 10 a < 14	De 6,2 a < 8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
≥ 14	≥ 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Se debe confirmar el déficit de hierro con pruebas analíticas, tal y como se establece en la sección 4.1. Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) individual(es) de hierro. Según la necesidad de hierro determinada anteriormente, debe administrarse la dosis adecuada de Ferinject® teniendo en cuenta lo siguiente: Una única administración de Ferinject® no debe superar: +15 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante inyección intravenosa) o 20 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante perfusión intravenosa). + 1.000 mg de hierro [20 ml de Ferinject®]. La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Ferinject® es 1.000 mg de hierro [20 ml de Ferinject®]. Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro. El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente. Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridas dos a cuatro semanas tras la última administración de Ferinject®, a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritropoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro con la Tabla 1 anterior [ver sección 5.1]. **Población especial: pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis.** No debe superarse una dosis única máxima diaria de inyección de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis [ver también la sección 4.4]. **Población pediátrica.** No se ha estudiado el uso de Ferinject® en niños, y por lo tanto, no se recomienda en niños menores de 14 años. **Forma de administración:** Ferinject® solo debe administrarse por vía intravenosa: • mediante inyección o; • mediante perfusión o; • durante una sesión de hemodiálisis sin diluir directamente en el brazo venoso del diálisis. Ferinject® no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular. **Inyección intravenosa:** Ferinject® puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una solución sin diluir. La dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro. Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Ferinject®

Volumen de Ferinject® necesario	Dosis de hierro equivalente	Pauta de administración/Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	No existe tiempo mínimo prescrito
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 mg de hierro/min
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	15 minutos

Perfusión intravenosa: Ferinject® puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluida. La dosis única máxima es de 20 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no se debería superar los 1.000 mg de hierro. Para perfusión, Ferinject® solo se puede diluir en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V como se muestra en la Tabla 3. Nota: Por motivos de estabilidad, Ferinject® no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml [sin incluir el volumen de la solución de carboximaltosa férrica].

Tabla 3: Pauta de dilución de Ferinject® para perfusión intravenosa

Volumen de Ferinject® necesario	Dosis de hierro equivalente	Cantidad máxima de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V	Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	-
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 ml	6 minutos
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	250 ml	15 minutos

4.3 Contraindicaciones: El uso de Ferinject® está contraindicado en casos de: • hipersensibilidad al principio activo, a Ferinject® o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, • hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contengan hierro, • anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ej., otra anemia microcítica, • indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Reacciones de hipersensibilidad. Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral. El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eczemas u otras alergias atópicas. También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p.ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). Ferinject® únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de cada administración de Ferinject® por si surgieran efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiopulmonar y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticosteroides, según corresponda. **Insuficiencia hepática o renal.** A los pacientes con insuficiencia hepática, solo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia hepática cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante, en concreto de porfiria cutánea tarda [PCT]. Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar la sobrecarga de hierro. No se disponen de datos de seguridad relativos a pacientes con insuficiencia renal crónica y dependientes de hemodiálisis que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro. **Intención.** El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eczema o alergias atópicas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Ferinject® en pacientes con bacteriemia en curso. Por tanto, en pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de los beneficios y riesgos, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis. **Extravasación.** Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject®. El derrame paravenoso de Ferinject® en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una posible decoloración marrón de larga duración. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de Ferinject®. **Excipientes.** Un ml de Ferinject® sin diluir contiene hasta 5,5 mg [0,24 mmol] de sodio. Esto ha de tenerse en cuenta en los pacientes que sigan una dieta hiposódica. **Población pediátrica.** No se ha estudiado el uso de Ferinject® en niños. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La absorción de hierro oral se reduce cuando se administra de forma simultánea con preparaciones parenterales de hierro. Por lo tanto, en caso necesario, no deberá comenzarse la terapia con hierro oral hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última inyección de Ferinject®. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo:** Existen pocos datos de Ferinject® en mujeres embarazadas [consulte la sección 5.1]. En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo antes de su uso durante el embarazo y Ferinject® no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. La deficiencia de hierro durante el primer trimestre del embarazo puede en muchos casos tratarse con hierro oral. El tratamiento con Ferinject® debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reporte sea mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto. Los datos en animales indican que el hierro liberado de Ferinject® puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto [ver apartado 5.3]. **Lactancia:** Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro de Ferinject® a la leche materna fue insignificante [≤ 1%]. En función de los datos limitados sobre madres en período de lactancia es poco probable que Ferinject® represente un riesgo para el niño lactante. **Fertilidad:** No existen datos acerca del efecto de Ferinject® en la fertilidad humana. En estudios animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con Ferinject® [ver apartado 5.3]. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Es poco probable que Ferinject® afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** La Tabla 4 presenta las reacciones farmacológicas adversas (RFA) recogidas durante los ensayos clínicos en los que 7.391 sujetos recibieron Ferinject®, así como aquellas notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización [ver las notas al pie de la tabla para más información]. La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas [que se produce en el 2,9% de los sujetos], seguida por reacciones en el lugar de inyección/perfusión, hipofosfatemia, cefalea, rubefacción, mareos e hipertensión. Las reacciones en el lugar de inyección/perfusión clasificadas como frecuentes se componen de varias RFA que de forma individual son poco frecuentes o raras. En los ensayos clínicos, los valores mínimos de fósforo sérico se obtuvieron después de aproximadamente 2 semanas, y entre 4 y 12 semanas después del tratamiento con Ferinject®, los valores habían vuelto al rango inicial. La RFA más grave son las reacciones anafilactoides [raras].

Tabla 4: Reacciones farmacológicas adversas durante los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación de sistemas de órganos	Frecuentes (de ≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (de ≥1/1.000 a <1/100)	Raras (de ≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacciones anafilactoides
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Parestesia, disgeusia	Pérdida de la conciencia ⁽¹⁾
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad ⁽²⁾
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos vasculares	Sofocos, hipertensión	Hipotensión	Flebitis, sincope ⁽³⁾ , presincope ⁽³⁾
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo ⁽³⁾
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea	Flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, urticaria, eritema, erupción cutánea ⁽⁴⁾	Angioedema ⁽⁵⁾ , palidez ⁽⁵⁾ y edema facial ⁽⁵⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor de espalda, artralgia, dolor en una extremidad, espasmos musculares	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección/ infusión ⁽⁶⁾	Pirexia, fatiga, dolor de tórax, temblores, edema periférico, escalofríos	Malestar, enfermedad similar a la gripe ⁽⁸⁾
Exploraciones complementarias		Aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de γ-glutamyl-transferasa, aumento de lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina	

1. RFA notificadas exclusivamente en el contexto posterior a la comercialización. 2. RFA notificadas en el contexto posterior a la comercialización que también se observaron en el contexto clínico. 3. Incluye los siguientes términos: exantema [la frecuencia de esta RFA se ha considerado como poco frecuente] y exantema eritematoso, generalizado, macular, maculopapular, pruriginoso [la frecuencia de todas las RFA se ha considerado como rara]. 4. Incluye los siguientes términos: dolor, hematoma, cambio de color, extravasación, irritación, reacción en el lugar de la inyección/perfusión [la frecuencia de estas RFA se ha considerado como poco frecuente] y parestesia [la frecuencia de esta RFA se ha considerado como rara]. Nota: RFA = reacción farmacológica adversa. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis:** La administración de Ferinject® en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemosiderosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Hidróxido de sodio [E 524] [para ajustar el pH]; Ácido clorhídrico [E 507] [para ajustar el pH]; Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6. Se desconoce la compatibilidad con otros envases que no sean de polietileno y cristal. **6.3 Período de validez: Período de validez del producto envasado para la comercialización:** 3 años. **Período de validez una vez abierto el envase:** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30°C. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Ferinject® se presenta en viales [cristal de tipo II] con un tapón de caucho de brombutilo y una cápsula de cierre de aluminio que contienen: 2 ml de solución equivalente a 100 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 10 ml de solución equivalente a 500 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 20 ml de solución equivalente a 1.000 mg de hierro. Disponible en envases de 1 vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Antes del uso, se deben inspeccionar los viales visualmente en busca de sedimentos o defectos. Utilice sólo aquellos viales cuya solución sea homogénea y carezca de sedimento. Cada vial de Ferinject® es únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. Ferinject® debe mezclarse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. No se debe utilizar ninguna otra solución de dilución intravenosa ni agentes terapéuticos, ya que existe el potencial de precipitación y/o interacción. Para las instrucciones de dilución, ver sección 4.2. **PRESENTACIÓN PVL y PVP:** Ferinject® 5 viales con 10 ml: PVL 500 €, PVP 550,91 €. Ferinject® 5 viales con 2 ml: PVL 100 €, PVP 145,91 €. Ferinject® 1 vial de 20 ml: PVL 200 €, PVP 245,91 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** medicamento de uso hospitalario. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Vifor France; 100-101 Terrasse Boileddieu; Tour Franklin La Défense 8; 92042 Paris La Défense Cedex; Francia. Tel.: +33 (0) 1 41 06 58 90; Fax: +33 (0) 1 41 06 58 99. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 67771. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: abril de 2008. Fecha de la última renovación: 18 de junio de 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Marzo de 2017.

Fungal keratitis by *Fusarium solani* treated with natamycin

SANTIUSTE ROMÁN A, MONTERO HERNÁNDEZ M, LÓPEZ SÁNCHEZ EV, SOLER COMPANYY E
Hospital Arnau de Vilanova. Valencia (España)

Fecha de recepción: 04/10/2018 - Fecha de aceptación: 29/10/2018

SUMMARY

Fungal keratitis is a dangerous condition that can cause sight problems and even blindness. *Fusarium solani* is a kind of filamentous fungus which can cause this rare but important eye infection. Immunosuppressive therapy and use of contact lenses have increased the incidence. In this article we report two cases of *Fusarium solani* fungal keratitis in immunocom-

petent patients. They were first treated with different antimicrobial and antiparasitic eye drops (most of them formulated in the Pharmacy Service), until fungal infection was discovered. Natamycin was the election drug and was provided from the Pharmacy Service when purchased. Both patients improved from their pathology and fungal keratitis was resumed.

Key Words: **Fungal keratitis, *Fusarium solani*, natamycin.**

Queratitis fúngica por *Fusarium solani* tratada con natamicina

RESUMEN

La queratitis fúngica es una peligrosa enfermedad que puede causar problemas de visión e incluso ceguera. *Fusarium solani* es una especie de hongo filamentoso que puede causar esta rara pero importante infección ocular.

El uso de inmunosupresores y de lentes de contacto ha incrementado la incidencia de este tipo de infecciones. En este artículo se presentan dos casos de queratitis fúngica por *Fusarium solani* en pacientes inmunocompetentes. Fueron primeramente tratados con di-

ferentes colirios antibióticos y antiparasitarios (la mayoría de ellos formulados en el Servicio de Farmacia), hasta que la infección fúngica fue diagnosticada. Natamicina fue el tratamiento de elección y fue proporcionada por el Servicio de Farmacia cuando se tramitó y autorizó su adquisición. Ambos pacientes mejoraron de su patología y la queratitis fúngica se resolvió.

Palabras clave: **Queratitis fúngica, *Fusarium solani*, natamicina.**

INTRODUCTION

Eye infections are the second leading cause of blindness in the world, only surpassed by cataracts. Fungal keratitis accounts for 5-10% of eye infections¹, and are commonly caused by yeast such as *Candida* and filamentous fungi such as *Aspergillus* and *Fusarium*².

This infections can be caused by either corneal trauma with organic material or by the misuse and improper care of contact lenses².

Fusarium is a gender of universally distributed filamentous fungi, common herbal pathogens. Infections caused by this type of fungus are usually described in immunocompromised patients, but can lead to high severity in immunocompetent patients if not promptly diagnosed and treated³. *Fusarium solani* represents about 50% of *Fusarium* fungal keratitis reported cases. It is associated with longer healing time and worse prognosis in the correction of visual acuity lost during infection⁴.

Below are reported two cases of *Fusarium solani* fungal keratitis treated with topical natamycin.

CASE REPORT

Case 1

A 38-year-old male patient, single-eye (right) and contact lens wearer attended the emergency services with a one-week history of red eye and foreign body feeling that was being treated with ciprofloxacin 3 mg/ml and diclofenac 1 mg/ml eye drops. On examination, an edematized cornea with a shielding central ulcer, Tyndall negative, was observed (Figure 1). Faced with the clinical worsening of the patient 7 days later (growth of the lesion, Tyndall positive – Figure 2) hospital admission was decided for sample collection and better control. The antibiotic treatment was modified for vancomycin and ceftazidime 50 mg/ml eye drops hourly. On the suspicion of infection by *Acanthamoeba* on the 10th day, treatment with chlorhexidine 0.2 mg/ml and hexamidine 15 mg/ml eye drops every 8 hours was added. Additionally, suspecting fungal infection, voriconazole 10 mg/ml eye drops hourly, were also added. This treatment was held until day 14, when culture revealed an infection by *Fusarium solani*. It was decided then to discontinue the antiparasitic treatment;

natamycin 50 mg/ml eye drops plus oral voriconazole therapy was started. On day 22, due to clinical improvement, the patient was discharged with topical voriconazole and natamycin. In subsequent reviews, debridement of the corneal necrotic material was required to improve ocular penetration of topical drugs. Antimicrobial eye drops treatment was spaced until discontinuation, remaining the patient with anti-inflammatory and corticosteroids eye drops. Over this 8-month period, although the antimicrobial treatment was effective, the patient's visual acuity did not significantly improve, so it was decided to place an intracorneal lens to enhance vision. In the last medical examination, a relatively dense paracentral leukoma persisted in the center of the cornea (Figure 3).

Case 2

A 40-year-old male patient, with laser myopia surgery and contact lens wearer, was admitted due to outpatient treatment complications (ciprofloxacin 3 mg/ml, diclofenac 1 mg/ml). Upon admission, the patient presented a severe perilesional corneal edema and a large abscess in the cornea with a contracted pupil (Figure 4). Large-spectrum antibiotic treatment with vancomycin and ceftazidime 50 mg/ml eye drops hourly was started and corneal sample was collected. On day 2, against the lack of improvement, and suspecting *Acanthamoeba* infection, antiparasitic treatment with propamidine 1 mg/ml was added, followed by the addition of topical natamycin 50 mg/ml one day later, as it looked like a filamentous fungus was growing in the culture. On day 8, the growth of *Fusarium* was confirmed, so it was decided to withdraw propamidine; voriconazole 10 mg/ml eye drops was added, to cover, along with natamycin, this entire fungal gender. 2 days later (day 10), patient was discharged with vancomycin and ceftazidim eye drops every 6 hours and natamycin and voriconazole every 2 hours, as well as adjuvant treatment with cyclopentolate, phenylephrine and dexamethasone eye drops. On the 32nd day, *Fusarium solani* was finally isolated in the culture; antibiotic eye drops were then discontinued, but it was decided to maintain both polyene and azol eye drops. On the 50th day, the patient was definitely discharged; he presented corneal infiltrate, minimal perilesional edema and a small leukoma (Figure 5).

DISCUSSION

Fungal infections need to be promptly diagnosed. Treatment of infection with topical steroids is contraindicated, especially in the early stages, as they increase the proliferation and corneal penetration of the fungus⁵.

The azoles and polyenes family stand out among the available antifungal therapies. Voriconazole and amphotericin B are just some of the options, but is natamycin the one that stands out as the treatment of choice, especially in the case of filamentous fungi, such as *Fusarium solani*. It presents low corneal toxicity, but its action is limited by its limited corneal penetration. It is advisable to combine it with desbridations in order to improve its penetration^{1,2}. The co-administration of natamycin and voriconazole increases the spectrum and even some studies suggest synergy, thus covering both filamentous and yeast infections⁴. Many of these eye drops, not available commercially, have to be prepared by the Pharmacy Service. Alternatively, they can be purchased through different foreign medica-

Figure 1. Edematized cornea with a shielding central ulcer

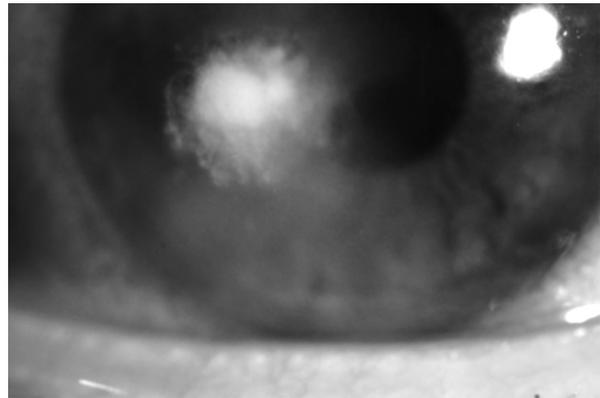


Figure 2. Growth of the lesion upon patient admisión

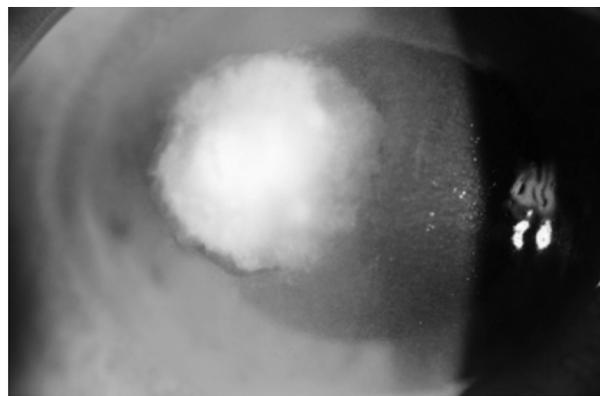


Figure 3. Relatively dense leukoma in the center of the cornea

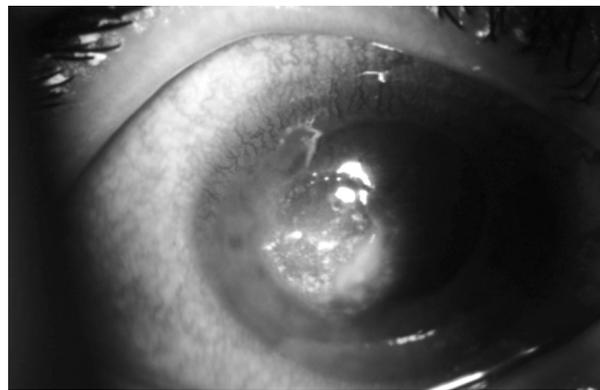
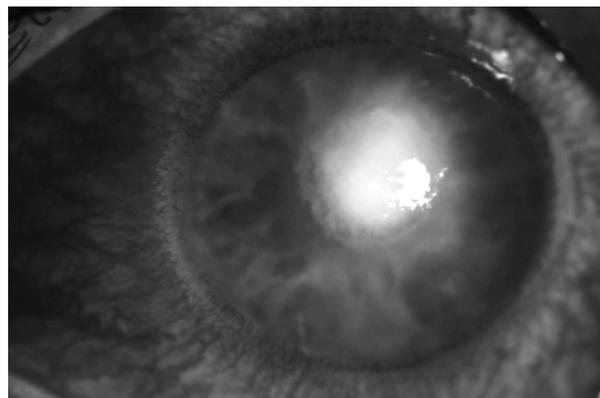


Figure 4. Severe corneal edema and a large abscess



tion suppliers. If the infection is of major severity, systemic and/or intravitreal antifungal treatment of broad-spectrum drugs such as amphotericin B or voriconazole will be additionally administered². Where pharmacological treatment is not sufficiently successful, surgical intervention such as lamellar keratoplasty will be considered².

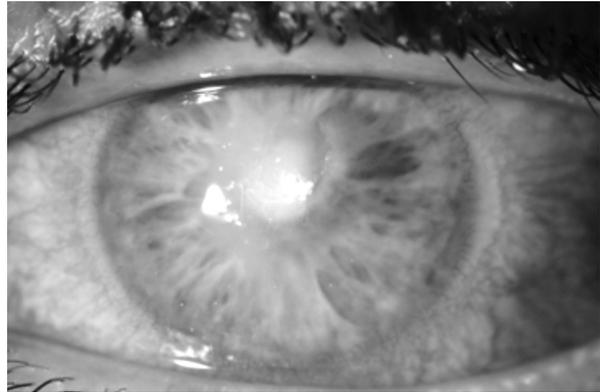
In the two reported cases, patients improved their clinical situation from the onset of treatment with topical natamycin and voriconazole, subsequently discontinuing voriconazole when *Fusarium solani* was confirmed as the etiological agent.

CONCLUSION

An early diagnosis in fungal infections is essential to implement antifungal treatment in the shortest possible time. Treatment of *Fusarium solani* corneal fungal infections with natamycin topical, both alone or in combination with voriconazole, is effective and safe. Clinical improvement and reduction of the ulcer was observed. However, other studies would be required to confirm the effectiveness of this treatment for this sort of conditions. Access to this medication in Spain is restricted because it is not commercially available. Entails a long and tedious process, which could delay the onset of the treatment and may lead to a poorer resolution of the patient's clinic. The importance of the hospital pharmacist's intervention is evidenced, both in the elaboration and in the acquisition of the antimicrobial eye drops.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Figure 5. Corneal infiltrate, minimal edema, small leukoma



BIBLIOGRAPHY

1. Pérez Díaz C, Barrios Castañeda P, Miranda Echevarría JD, Bravo Ojeda JS, Mantilla Flórez YF. Colección corneal intraestomal y queratitis por *Fusarium* spp: presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Revista Med.* 2013; 21(2): 88-95.
2. Mellado F, Rojas T, Cumsille C. Queratitis fúngica: revisión actual sobre diagnóstico y tratamiento. *Arq Bras Oftalmol.* 2013;76(1):52-56.
3. Monzon A, Rodríguez Tudela JL. Infecciones causadas por el género *Fusarium*. Revisión temática SEIMC [SEIMC]. Servicio de Micología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda (Madrid); 2000 [quoted con 07 February 2018]. Available in: <http://www.seimc.org/controlde-calidadseimc>.
4. UpToDate [Internet Database]. Nucci M, Anaissie E.: Treatment and prevention of *Fusarium* infection. [quoted on 27th December 2017]. Available in: <http://www.uptodate.com>.
5. Díaz Alemán VT, Perera Sanz D, Rodríguez Martín J, Abreu Reyes JA, Aguilar Estévez JJ, González de la Rosa MA. *Arch Soc Canar Oftal.* 2006;17:59-64.

Dermatitis IgA lineal secundaria a vancomicina: descripción de un caso

HERNÁNDEZ-GUÍO A¹, BERNABEU-MARTÍNEZ MA¹, MARTÍNEZ-LAZCANO MT¹, VERA-ÁLVAREZ S²

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Dermatología

Hospital General Universitario San Juan de Alicante. Alicante (España)

Fecha de recepción: 12/04/2018 - Fecha de aceptación: 24/05/2018

RESUMEN

Introducción: La vancomicina es uno de los antibióticos más antiguos utilizados para el tratamiento de infecciones por gram positivos. Entre los efectos adversos más frecuentes destacan la ototoxicidad, nefrotoxicidad, el "síndrome del hombre rojo" y la toxicidad hematológica. Sin embargo, es importante conocer otros efectos secundarios menos conocidos y excepcionales, como es el caso de la dermatitis IgA lineal.

Presentamos el caso de un paciente con infección de prótesis de cadera que desarrolló dermatitis IgA lineal secundaria a vancomicina.

Descripción del caso: Varón de 84 años con infección de herida quirúrgica por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina secundaria a artroplastia de cadera, que inició tratamiento con vancomicina. Tras 10 días de tratamiento,

el paciente debutó con una erupción ampollosa generalizada, con morfología anular o "en collar de perlas" que comenzó en la zona del periné y se extendió al resto del tronco y extremidades. Tras valoración por el Servicio de Dermatología y ante sospecha de dermatitis IgA lineal secundaria a vancomicina se suspendió tratamiento, cesando la aparición de nuevas lesiones y produciéndose mejoría paulatina de las existentes, dejando erosiones e hiperpigmentación residual. El diagnóstico se confirmó mediante técnica de inmunofluorescencia directa en biopsias cutáneas.

Conclusión: Dado que vancomicina es un fármaco ampliamente utilizado en la práctica clínica y que la dermatitis IgA lineal es un efecto adverso poco conocido pero potencialmente grave, su conocimiento es crucial para un diagnóstico precoz y reducir la morbi-mortalidad asociada.

Palabras clave: Dermatitis bullosa IgA lineal, efectos colaterales y reacciones adversas relacionadas con medicamentos, vancomicina, hipersensibilidad a las drogas, enfermedades cutáneas vesiculoampollosas, antibacterianos.

Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis: a case report

SUMMARY

Introduction: Vancomycin is one of the oldest antibiotics used for the treatment of gram positive infections. The most frequent adverse effects found are nephrotoxicity, ototoxicity, "Red man syndrome" and hematologic toxic effects. Although it is important to know other adverse effects less known and exceptional, such as linear IgA bullous dermatosis.

We present a case of infection of a hip prosthesis that developed linear IgA bullous dermatosis due to vancomycin.

Case presentation: An 84-year-old male developed a surgical wound infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* secondary to hip arthroplasty, which started treatment with intravenous vancomycin. After 10 days of treatment, he presented with a generalized vesiculobullous eruption, with vesicles annularly arranged in a "string of pearls", that began in the perineal area and spread to the rest of the trunk and extremities. After evaluation by the Der-

matology Service and in the case of suspected linear IgA dermatosis secondary to vancomycin, treatment was discontinued, the appearance of new lesions ceasing and gradual improvement of existing ones, leaving erosions and residual hyperpigmentation. The diagnosis was confirmed by direct immunofluorescence technique in skin biopsies.

Conclusion: Because vancomycin is a drug widely used in clinical practice and linear IgA bullous dermatosis is a little known, but potentially, serious adverse effect, its knowledge is crucial for an early diagnosis and to reduce the associated morbidity and mortality.

matology Service and in the case of suspected linear IgA dermatosis secondary to vancomycin, treatment was discontinued, the appearance of new lesions ceasing and gradual improvement of existing ones, leaving erosions and residual hyperpigmentation. The diagnosis was confirmed by direct immunofluorescence technique in skin biopsies.

Key Words: Linear IgA bullous dermatosis, drug-related side effects and adverse reactions, vancomycin, drug hypersensitivity, skin diseases, vesiculobullous, anti-bacterial agents.

INTRODUCCIÓN

La vancomicina es uno de los antibióticos más antiguos utilizados para el tratamiento de infecciones por gram positivos. Su amplia utilización hace que los clínicos estén muy familiarizados con las reacciones adversas más frecuentes: ototoxicidad, nefrotoxicidad, "síndrome del hombre rojo" y toxicidad hematológica¹. Sin embargo, es importante conocer otros efectos secundarios menos conocidos y excepcionales, como es el caso de la dermatosis IgA lineal (DAL), con muy pocos casos publicados en la literatura².

Presentamos el caso de un paciente con infección de prótesis de cadera que desarrolló DAL secundaria a vancomicina.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 84 años, sin alergias conocidas, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, demencia vascular e implante de prótesis de cadera, cuyo tratamiento habitual era valsartán, trazodona, ácido acetil salicílico, lorazepam, omeprazol, simvastatina y levodopa/carbidopa.

Ingresó por infección del tracto urinario que se trató con ertapenem. Ante evolución tórpida y sospecha de infección de herida quirúrgica secundaria a artroplastia de cadera reciente, se tomaron muestras de la herida, aislándose *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina e iniciándose tratamiento con vancomicina 1 gramo/12 horas. Los parámetros analíticos estaban dentro de la normalidad.

El Servicio de Farmacia inició monitorización farmacocinética de vancomicina. A los 6 días el paciente presentó deterioro de la función renal, alcanzándose una concentración plasmática en valle de 39,0 µg/mL, superior al rango terapéutico objetivo (15-20 µg/mL), por lo que se reajustó la pauta logrando niveles terapéuticos (14,8 µg/mL).

Tras diez días en tratamiento con vancomicina el paciente debutó con una erupción ampollosa generalizada que comenzó en la zona del periné, extendiéndose al resto del tronco y extremidades (Figura 1).

Presentó vesículas y ampollas tensas sobre base eritematosa, de contenido seroso y morfología anular o en "collar de perlas", levemente pruriginosas, así como lesiones sangrantes en mucosa oral, iniciándose tratamiento tópico con pomada protectora y corticoides intravenosos. Ante sospecha de pénfigo y respuesta inadecuada al tratamiento, se derivó a Der-

matología que ante sospecha de DAL, suspendió vancomicina y pautó curas con povidona yodada y mupirocina tópica (Figura 2). No aparecieron nuevas lesiones tras la retirada de vancomicina y se observó una desaparición paulatina de las existentes, dejando erosiones e hiperpigmentación residual.

Se remitieron dos biopsias cutáneas a Anatomía Patológica para estudio histológico e inmunofluorescencia directa (IFD), las cuales revelaron positividad lineal con IgA en membrana basal epidérmica, no detectándose otros marcadores, confirmándose el diagnóstico de DAL. Además se solicitó despistaje de déficit enzimático de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa previo al inicio de tratamiento con dapsona.

Al mes del ingreso el paciente desarrolló una cistitis enfisematosa que derivó en sepsis y fallo multiorgánico, produciéndose la muerte.

Este caso se ha notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia.

DISCUSIÓN

La DAL es una enfermedad ampollosa mediada inmunológicamente caracterizada por la presencia de ampollas subepidérmicas y depósitos lineales de IgA en la unión dermoepidérmica³.

La etiología más común es idiopática, apareciendo más frecuentemente en adultos mayores de sesenta años aunque existen casos descritos en niños ("enfermedad crónica ampollosa de la infancia")^{4,5}. También se ha asociado a enfermedades (infecciones, neoplasias linfoides, enfermedades autoinmunes)^{3,4,6}, así como a exposición a fármacos, siendo la vancomicina el agente implicado con mayor frecuencia, seguido de antibióticos beta-lactámicos, sulfasalazina, amiodarona, furosemida y litio, entre otros⁵⁻⁷.

El diagnóstico es histológico, inmunológico y clínico. En el estudio histológico aparece un infiltrado rico en neutrófilos. La IFD es el *gold standard* observándose un depósito lineal de IgA a lo largo de la membrana basal característica que permite establecer el diagnóstico diferencial con patologías con manifestaciones clínicas similares (dermatitis herpetiforme, pénfigo ampollosa)^{4,6}.

La clínica es heterogénea y la mayoría de los casos presentan una placa eritematosa con ampollas en distribución anular, conocida como "collar de perlas", característica aunque no patognomónica de la enfermedad, tal y como sucedió en nuestro paciente^{4,5}. La lesiones se localizan preferente-

Figura 1. Erupción ampollosa

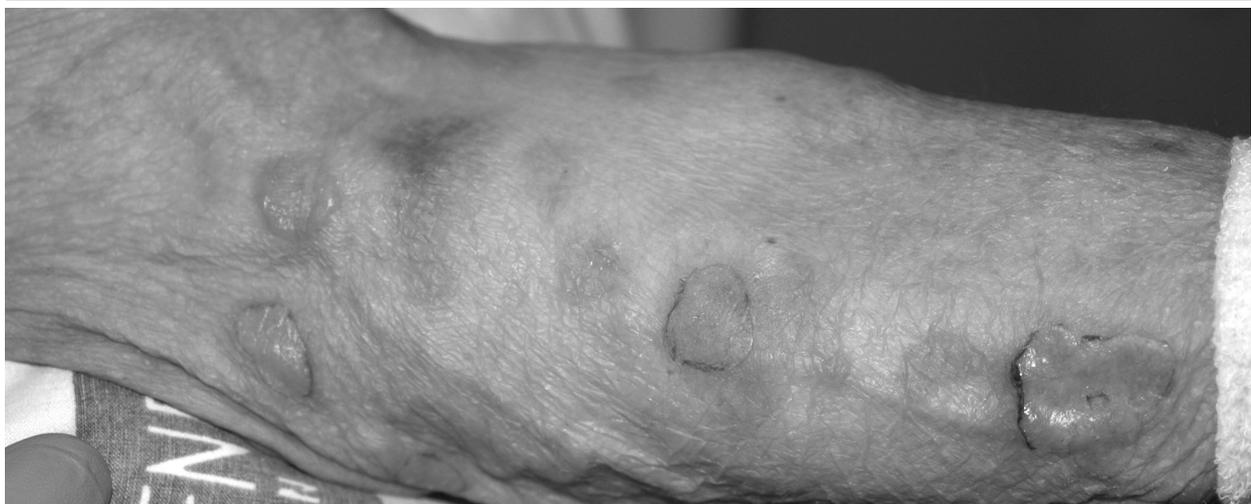


Figura 2. Secuencia temporal de la clínica e inicio y retirada del fármaco

Día 1 Ingreso:
Ácido acetil salicílico 100 mg/24h oral. Ácido fólico 5 mg/24h oral. Bromuro ipratropio 5 mcg/24h inhalado. Salmeterol/fluticasona 50/500 mcg/12h inhalado. Cianocobalamina 1mg/24h intramuscular. Levodopa/carbidopa 100/25 mg/6h oral. Buprenorfina 35 mcg/h parche/72h transdérmico. Omeprazol 20 mg/24h oral. Paracetamol 1 g/8h iv alternando con metamizol 2 g/8h iv. Metoclopramida 10 mg/8h iv (si náuseas o vómitos). Ertapenem 1 g/24h iv. Trazodona 100 mg/24h oral (cena). Lorazepam 1 mg/24h oral (resopón). Clometiazol 192 mg/24h oral si insomnio. Tiaprida 50 mg/24h iv si agitación.
Día 11: Infección herida (SAMR)
Se añade vancomicina 1 g/12h iv. Resto tratamiento igual. <i>Parámetros analíticos:</i> Urea=15 mg/dl Cr=0,59 mg/dl FG>60 ml/min
Día 17: Niveles vancomicina supratrapéuticos
Se suspende vancomicina. Resto tratamiento igual. <i>Parámetros analíticos:</i> Concentración plasmática (Cp) vancomicina=39 mcg/ml Urea=23 mg/dl Cr=1,27 mg/dl FG=54 ml/min
Día 19: Normalización vancomicina
Se mantiene suspendida la vancomicina. <i>Parámetros analíticos:</i> Cp vancomicina=20 mcg/ml Urea=21 mg/dl Cr=1,21 mg/dl FG=57 ml/min
Día 20: Reinicio vancomicina
Se añade vancomicina 750 mg/24h iv.
Día 21: Aparición lesiones
Se añade: Pomada protectora Askina® Barrier. Cream perilesional+metilprednisolona 60 mg/24h iv. Resto tratamiento igual. <i>Parámetros analíticos:</i> Cp vancomicina=14,8 mcg/ml
Día 24: Suspensión vancomicina
Se añade: Curas lesiones con mupirocina tópica+povidona yodada tópica. Meropenem 1 g/12h iv. Se suspende vancomicina y ertapenem. Resto tratamiento igual.

mente en tronco, extremidades y zonas acras³. La afectación de mucosas aparece descrita en el 40% de casos de DAL por fármacos^{3,7}. El paciente presentó afectación sangrante de la mucosa oral.

El tiempo de aparición de las lesiones descrito varía entre 1 y 15 días tras el inicio del fármaco causal^{3,5}; en el presente caso la clínica empezó tras 10 días de tratamiento con vancomicina. Asimismo, se describe el cese de formación de nuevas lesiones y mejoría de las existentes entre 24-72 horas tras la retirada del fármaco, como ocurrió en nuestro caso^{3,6}. La mejoría completa de las lesiones se alcanza aproximadamente a los 2 meses de suspender el fármaco³. En el caso estudiado se observó una clara mejoría sin llegar a la resolución definitiva.

Se estableció la relación causal de DAL secundaria a vancomicina mediante el algoritmo de Naranjo⁸ resultando una puntuación de 8 (imputabilidad probable). Este hecho, junto con la secuencia temporal de la clínica e inicio y retirada del fármaco, nos llevaron a establecer como probable agente causal la vancomicina. Además se revisó la medicación concomitante, sin hallar otra relación consistente con el desarrollo de la DAL (Figura 2).

En nuestro caso se obtuvieron niveles supratrapéuticos de vancomicina, lo que podría hacer pensar en una correlación entre DAL y concentraciones de vancomicina elevadas. Sin embargo, se han reportado casos de DAL con niveles terapéuticos e incluso tras dosis única de vancomicina. Aunque no existe una evidencia firme, parece que la aparición, extensión y gravedad de las lesiones no son concentración-dependiente^{9,10}.

En la DAL inducida por fármacos, la principal medida es la retirada del fármaco^{5,6,11}. En casos graves se recomienda utilizar dapsona o sulfapiridina como primera elección, junto con corticoides^{4,7,11}. En nuestro caso la suspensión de vancomicina se retrasó 3 días, debido a la sospecha inicial de pénfigo. No se requirió tratamiento con dapsona dada la pronta mejoría de las lesiones tras suspensión de vancomicina.

Dado que vancomicina es un fármaco ampliamente utilizado en la práctica clínica y que la DAL es un efecto adverso poco conocido pero potencialmente grave, su conocimiento es crucial para un diagnóstico precoz y reducir la morbi-mortalidad.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruniera FR, Ferreira FM, Savioli LRM, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(4):694-700.
2. Minhas JS, Wickner PG, Long AA, Banerji A, Blumenthal KG. Immune-mediated reactions to vancomycin. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(6):544-53.
3. Hernández N, Borrego L, Soler E, Hernández J. Dermatitis ampollosa inducida por inmunoglobulina A lineal con clínica de síndrome DRESS por sulfasalazina. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2013;104(4):343-6.
4. Martínez-Barranca M, Herrera-Saval A, Fernández-Crehuet J, Villar J, Camacho Martínez F. Dermatitis IgA lineal asociada a vancomicina. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2004;32(5):215-7.
5. Selvaraj PK, Khasawneh FA. Linear IgA bullous dermatosis: a rare side effect of vancomycin. *Ann Saudi Med.* 2013;33(4):397-9.
6. Nasr J, Ammoury A, Chouairy C, Mégarbané H, El Habr C. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis simulating toxic epidermal necrolysis. *J Med Liban.* 2014;62(3):176-9.
7. Rodríguez L, Forero OL, Olivares L, Candiz ME, Maronna E. Dermatitis por IgA lineal vinculada a fármacos. *Dermatol Argent.* 2017;23(1):42-5.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
9. Zenke Y, Nakano T, Eto H, Koga H, Hashimoto T. A case of vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis and IgA antibodies to the $\alpha 3$ subunit of laminin-332. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):965-9.
10. Walsh SN, Kerchner K, Sangüeza OP. Localized palmar vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis occurring at supratherapeutic levels. *Arch Dermatol.* 2009;145(5):603-4.
11. Choudhry SZ, Kashat M, Lim HW. Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis demonstrating the isomorphic phenomenon. *Int J Dermatol.* 2015;54(11):1211-3.



Advancing Therapeutics, Improving Lives.

Desde hace más de 25 años Gilead investiga, desarrolla y comercializa medicamentos innovadores en áreas de salud cuyas necesidades terapéuticas no están cubiertas.

Nuestros medicamentos, ya sean comercializados o en desarrollo, incluyen tratamientos para diferentes áreas terapéuticas: VIH/sida, enfermedades hepáticas, cáncer, enfermedades inflamatorias y respiratorias y afecciones cardiovasculares.

Cada día nos esforzamos en transformar, simplificar y mejorar la calidad de vida de personas con enfermedades graves.





Mejorar la salud de las personas mediante la innovación líder en medicina



Deterioro neurológico agudo en un adulto fenilcetonúrico tras 12 años sin dieta de restricción: revisión a raíz de un caso

PUEBLA VILLAESCUSA A¹, SALCEDO MINGOARRANZ AL², HIDALGO CORREAS FJ³, GARCÍA DÍAZ B⁴

1 Residente 4 año Farmacia Hospitalaria

2 Residente 3 año Farmacia Hospitalaria

3 F.E.A. Farmacia Hospitalaria

4 Jefe Servicio Farmacia

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid (España)

Fecha de recepción: 26/04/2018 - Fecha de aceptación: 10/06/2018

RESUMEN

La fenilcetonuria es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por la carencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (FAOH) o de la dihidropterina reductasa (DHPR), lo que origina un incremento en la concentración sanguínea de fenilalanina y otros metabolitos como fenilpiruvato, fenilactato y fenilacetato, procedentes de rutas metabólicas alternativas y provocando daño sobre el sistema nervioso central. Caracterizada por un severo retraso mental y psicomotor, su tratamiento principal consiste en mantener desde

su detección en el nacimiento un estricto control metabólico utilizando dietas libres de fenilalanina y suplementadas con el resto de aminoácidos, vitaminas y minerales. Sin embargo, actualmente existe controversia en si esta restricción dietética debe continuar a lo largo de la vida o puede ser interrumpida alrededor de la primera década de vida, una vez pasado el periodo de máximo desarrollo del sistema nervioso central. A raíz de un caso, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la conveniencia o no de la restricción dietética en la edad adulta en estos pacientes.

Palabras clave: **Fenilcetonuria, restricción dietética, adulto, complicaciones neurológicas agudas.**

Acute neurological complications in phenylketonuria adult after 12 years without dietary restriction

SUMMARY

Phenylketonuria is an autosomal recessive hereditary disease caused by the lack of the enzyme phenylalanine hydroxylase (FAOH) or dihydropterine reductase (DHPR), which causes an increase in blood levels of phenylalanine and other metabolites such as phenylpyruvate, phenylactate and

phenylacetate, proceeding from alternative metabolic pathways and causing damage to the central nervous system. Characterized by severe mental and psychomotor retardation, the main treatment of the disease is to maintain strict metabolic control from its detection at birth using phenylalanine free diets and supplemented with

the rest of amino acids, vitamins and minerals. However, there is currently controversy as to whether this dietary restriction should be continued throughout life or may be disrupted around the first decade of life, once the period of maximum development of the central nervous system has passed. Following a case, the objective of this report is to perform a review of the convenience or not of dietary restriction in adulthood in these patients.

Key Words: **Phenylketonuria, dietary restriction, adulthood, acute neurological complications.**

INTRODUCCIÓN

La fenilcetonuria es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por la carencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (FAOH) o de la dihidropterina reductasa (DHPR), y es la segunda causa más frecuente de retraso mental prevenible. Su cuadro clínico se caracteriza por un severo retraso mental y psicomotor, cuadros psicóticos, convulsiones generalizadas, hipopigmentación y eczema^{1,2}.

Estas enzimas catalizan la transformación de fenilalanina a tirosina (esencial en el proceso de formación de los neurotransmisores)³ y por tanto la falta o defecto de alguna de ellas producen no sólo un incremento en la concentración sanguínea de fenilalanina, sino también de las rutas metabólicas alternativas que originan metabolitos como fenilpiruvato, fenilactato y fenilacetato que también son responsables del daño sobre el sistema nervioso central²⁻⁵.

Como la fenilalanina está presente en la mayoría de alimentos, el tratamiento principal de la enfermedad consiste en mantener, desde que se detecta en el nacimiento, un estricto control metabólico utilizando dietas vegetarianas junto con fórmulas sintéticas libres de fenilalanina y suplementadas con el resto de aminoácidos, vitaminas y minerales^{1,6}.

Sin este inicio temprano, los pacientes pueden presentar un coeficiente intelectual inferior a personas de la misma edad², sin embargo, existe controversia en si esta restricción dietética se debe continuar a lo largo de la vida o puede ser interrumpida alrededor de la primera década de vida, una vez pasado el periodo de máximo desarrollo del sistema nervioso central^{3,5}.

El objetivo es realizar una revisión de la conveniencia o no de la restricción dietética en la edad adulta en estos pacientes a raíz de un caso de un varón adulto, diagnosticado de fenilcetonuria, que tras 12 años sin tratamiento dietético y sin complicaciones, presentó un cuadro de disminución en la agudeza visual y deterioro progresivo del estado general de mes y medio de evolución que cursó con ingreso hospitalario.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 42 años con diagnóstico de fenilcetonuria y con restricción dietética desde la infancia hasta los 30 años de edad. No presenta patologías de interés asociadas ni limitaciones físicas, excepto leve osteoporosis que no precisa tratamiento y un cuadro de síndrome ansioso de 10 años de evolución en tratamiento con bromazepam 1,5 mg/24h vía oral.

El paciente acude al Servicio de Urgencias por un cuadro de disminución de la agudeza visual bilateral de un mes y medio de evolución, acompañado de un síndrome constitucional (pérdida de 5 kg de peso), astenia e hiporexia. En el examen refiere destellos de luz, no fijación de la mirada, visión borrosa ocasional y diplopía. A su vez presenta un deterioro progresivo del estado general, con marcha torpe, bradipsiquia y pérdida de fuerza en los miembros inferiores, pero sin alteración del comportamiento. Ante el diagnóstico inicial de sobredosificación por bromazepam se recomendó una reducción de la dosis del mismo y el alta.

A pesar de ello, el paciente regresa al Servicio de Urgencias con los mismos síntomas y recibe un segundo diagnóstico de parkinsonismo, hiperreflexia y rigidez en rueda dentada. Se realiza una exploración neurológica que muestra a un paciente consciente y orientado en las tres esferas, con

bradipsiquia marcada, lentitud de movimientos, lenguaje normal, hiperreflexia, rigidez de los 4 miembros, pero con sensibilidad conservada, reflejos exaltados, leve clonus y marcha torpe. Presenta una leve dismetría bilateral. Se realiza TAC craneal en el que se observan signos de atrofia supra e infratentorial avanzada para la edad del paciente y donde no se visualizan procesos expansivos intra ni extraparenquimatosos, ni hallazgos valorables en los senos paranasales y ambos peñascos. En la exploración oftalmológica se determinó diplopía en mirada extrema inferior derecha y una baja agudeza visual en ambos ojos, siendo el resto de la exploración normal.

Se determinaron los niveles de fenilalanina en sangre encontrándose anormalmente elevados de 1.255 µmol/L (valores normales 52±12 µmol/L). Se encontraron también niveles elevados en orina de ácidos fenilpirúvico de 1.173 mmol/mol de creatinina (en condiciones normales no debe de haber) y feniláctico de 474 mmol/mol de creatinina (ND), y presentó déficit de ácido fólico de 2.02 ng/mL (VN 3.4-20) y vitamina D de 22,3 ng/mL (VN 30-100).

A los 15 días del ingreso se realizó una resonancia magnética craneal, en la que se detectó una hiperintensidad de señal en T2 axial y FLAIR axial (las secuencias de RM convencional empleadas de rutina en la evaluación de un paciente con sospecha de neoplasia intracranial son: T1 sagital, T2 axial, FLAIR axial y coronal y secuencias T1 con contraste en al menos dos planos del espacio) en la sustancia blanca supratentorial de regiones fronto-parieto occipitales. La afectación es predominante en regiones occipitales, donde podría afectarse la región subcortical y también cortical. Estos hallazgos son característicos de pacientes con fenilcetonuria. Con el diagnóstico de atrofia cortico-subcortical, marcada para la edad del paciente, pasó a cargo del Servicio de Endocrinología.

Se pautó una dieta de restricción de proteínas y suplementos proteicos libres de fenilalanina. A los 5 días presentó evolución favorable, con mejoras en el razonamiento, la marcha y la agudeza visual por lo que recibió el alta hospitalaria. El paciente siguió tratamiento con ácido fólico 5 mg/24h vía oral; cianocobalamina 1 mg vía oral dos veces por semana, calcifediol 16.000 UI (266 mcg) vía oral dos veces por semana, bromazepam 1,5 mg/24h vía oral y una dieta de nutrición enteral libre de fenilalanina (Phenyl-free®).

DISCUSIÓN

La fenilcetonuria es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por la deficiencia de enzimas que metabolizan la fenilalanina y como consecuencia produce retraso mental y psicomotor, cuadros psicóticos, convulsiones generalizadas, hipopigmentación y eczema^{1,2}. Se estima una prevalencia de 1:15.000 nacimientos⁶. Afortunadamente puede detectarse en los recién nacidos con la llamada prueba de Guthrie, que se viene realizando en los países desarrollados desde hace 40 años⁵.

El cerebro de los recién nacidos es muy sensible al daño continuo por altos niveles de fenilalanina, por coincidir con su periodo de máxima mielinización³, pero se va haciendo más resistente a medida que crecen. Por ello, inicialmente muchos investigadores asumen que las dietas de restricción en fenilalanina sólo son necesarias en los 4 o 5 primeros años de vida, (recomendación habitual en países como EE.UU.)⁵, sin embargo, sigue existiendo controversia en torno a partir de qué edad el cerebro es menos vulnerable³.

El objetivo de la restricción dietética en fenilalanina es conseguir unos niveles de fenilalanina en sangre no superiores a 120-360 $\mu\text{mol/L}$ (2-6 mg/dL) en la primera década de vida^{1,6}, que puede aumentar en las diferentes etapas de la vida hasta niveles entre 600 $\mu\text{mol/L}$ (<10 mg/dL) y 1.300 $\mu\text{mol/L}$ (<21,5 mg/dL) en adultos (dependiendo las recomendaciones de cada país)⁵.

Gracias al diagnóstico precoz y a la restricción dietética, los niños fenilcetonúricos pueden tener un desarrollo y una esperanza de vida normal¹, pero la restricción dietética puede conllevar otros efectos secundarios como el déficit de vitaminas y la osteoporosis, debidos a la duradera carencia de proteínas, calcio, vitamina D, vitamina B12 y oligoelementos. Es por ello que se ha de acompañar de suplementos alimenticios que repongan los déficits correspondientes, así como realizar estrechos controles periódicos³.

La mayoría de pacientes que ha llevado una dieta de restricción durante los primeros 5-6 años de vida presentan un nivel de inteligencia en rango medio a los 10-12 años, incluso si ha habido discontinuación posterior de la dieta, no obstante, muchos adolescentes presentan dificultades de aprendizaje, problemas psicológicos y psicosociales^{5,7}.

En 1990 se manifestó una preocupación creciente por el desarrollo de un profundo deterioro neurológico (paraplejía, convulsiones, ataxia, temblor) en 7 adultos jóvenes con fenilcetonuria (menores de 30 años y con nivel de inteligencia normal) tratados desde la infancia y que habían interrumpido la dieta durante los 15 años previos. No obstante, éstos sólo representaron el 0,4% de un total de 912 pacientes^{5,7}. La mayoría de publicaciones reportan que una gran parte de los adultos jóvenes, sin restricción en la dieta, no presentan estas complicaciones⁷, sin embargo, muchos clínicos han reportado pacientes con temblor de intención, reflejos exaltados y otros signos neurológicos leves⁸⁻¹¹.

Un estudio controlado comparó un grupo de 57 pacientes fenilcetonúricos adultos (19-41 años) con restricción dietética temprana con un grupo de 46 controles sanos y mostró que el rendimiento cognitivo en los dos grupos fue constante medido a intervalos de 5 años. Sin embargo, la valoración neurofisiológica reveló un mayor deterioro neurocognitivo principalmente en los pacientes fenilcetonúricos más añosos. Esto puede ser consecuencia de seguir las recomendaciones de discontinuar tempranamente la dieta cuando los pacientes son adolescentes. Este resultado apoyaría los beneficios de llevar un control en la restricción de la dieta durante la adolescencia¹².

Channon *et al.* compararon tres grupos de pacientes de edades entre 18 a 38 años, diagnosticados y tratados tempranamente: uno con discontinuidad en la dieta durante la adolescencia (n=25); otro con continuidad (n=25); y un grupo control sano (n=45). Encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la precisión (p=0,007) y rapidez de ejecución (p=0,001) en ejercicios de memoria, pero no así en el aprendizaje ni en la capacidad de decisión (p>0,05). Esto sugiere que, aunque continuar la dieta parece ventajoso, a nivel cognitivo estos cambios son sutiles^{3,13}.

Especial importancia tiene el caso de una mujer de 48 años con fenilcetonuria que presentó síntomas neurológicos graves después de más de 30 años de discontinuar la dieta en la adolescencia¹⁴.

A pesar de esto, en torno a un 50-90% de adultos con fenilcetonuria no están siguiendo una dieta especial, y aquellos que la siguen presentan niveles de fenilalanina por encima de lo recomendado. Sin embargo, estos pacientes son emocionalmente estables y no presentan problemas psicosociales⁵. Todo esto conlleva la controversia de si se debe continuar o no con la dieta de por vida, debido a la falta de suficiente evidencia para determinar una elección.

Este caso aumenta la controversia al describir un paciente adulto que continuó su dieta hasta los 30 años de edad y que, tras 12 años sin restricción en la misma ni complicaciones secundarias, presentó un deterioro agudo neurológico y de la visión, con rápida mejora tras vuelta a la restricción dietética.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics*. 2001 Oct;108(4):972-82.
2. Kietduriyakul V, Komkris V, Tongkittikul K, Leangphibul P. The incidence of phenylketonuria in Thailand. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. 1989 Sep;72(9):516-9.
3. Hoeks MPA, den Heijer M, Janssen MCH. Adult issues in phenylketonuria. *Neth J Med*. 2009 Jan;67(1):2-7.
4. Greene CL, Longo N. National Institutes of Health (NIH) review of evidence in phenylalanine hydroxylase deficiency (phenylketonuria) and recommendations/guidelines for therapy from the American College of Medical Genetics (ACMG) and Genetics Metabolic Dietitians International (GMDI). *Mol Genet Metab*. 2014 Jun;112(2):85-6.
5. Hanley WB. Adult phenylketonuria. *Am J Med*. 2004 Oct 15;117(8):590-5.
6. Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2011 Aug;13(8):697-707.
7. Villasana D, Butler IJ, Williams JC, Roongta SM. Neurological deterioration in adult phenylketonuria. *J Inher Metab Dis*. 1989;12(4):451-7.
8. Cerone R, Schiaffino MC, Di Stefano S, Veneselli E. Phenylketonuria: diet for life or not? *Acta Paediatr Oslo Nor*. 1992. 1999 Jun;88(6):664-6.
9. Pietz J, Dunckelmann R, Rupp A, Rating D, Meinck HM, Schmidt H, et al. Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1998 Oct;157(10):824-30.
10. McDonnell GV, Esmonde TF, Hadden DR, Morrow JI. A neurological evaluation of adult phenylketonuria in Northern Ireland. *Eur Neurol*. 1998;39(1):38-43.
11. McCombe PA, McLaughlin DB, Chalk JB, Brown NN, McGill JJ, Pender MP. Spasticity and white matter abnormalities in adult phenylketonuria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 May;55(5):359-61.
12. Weglage J, Fromm J, van Teeffelen-Heithoff A, Möller HE, Koletzko B, Marquardt T, et al. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: results of a long term study. *Mol Genet Metab*. 2013;110 Suppl:S44-48.
13. Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. *Arch Child*. 2007 Mar;92(3):213-8.
14. Seki M, Takizawa T, Suzuki S, Shimizu T, Shibata H, Ishii T, et al. Adult phenylketonuria presenting with subacute severe neurologic symptoms. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2015 Aug;22(8):1361-3.

JUNTOS,
AVANZAMOS
CON PASO FIRME
HACIA EL FUTURO
DE LA MEDICINA
BIOLÓGICA.



Liposomas de citarabina en líquido cefalorraquídeo tras la administración del fármaco. A propósito de un caso

GALLEGO ÚBEDA M¹, TOVAR POZO M¹, JIMÉNEZ ROLANDO M², CAMPOS FERNÁNDEZ DE SEVILLA MA¹

¹ Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria

² Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario del Henares. Coslada. Madrid (España)

Fecha de recepción: 10/03/2018 - Fecha de aceptación: 25/04/2018

RESUMEN

La citarabina liposomal se emplea por vía intratecal para el tratamiento y la profilaxis de linfomas en sistema nervioso central (SNC). Paciente mujer de 62 años diagnosticada de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B estadio IV con infiltración en SNC que inicia tratamiento con citarabina liposomal intratecal. Dos meses y medio después de la última administración del fármaco, en el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) se objetivan unas imágenes redondeadas,

sin núcleo y de tamaño compatible con el de los leucocitos. La formulación de citarabina liposomal es similar en tamaño y apariencia a los glóbulos blancos sanguíneos, información fundamental a tener en cuenta a la hora de interpretar el resultado del análisis del LCR de pacientes tratados con el fármaco. Las vesículas de liposoma que albergan la citarabina permanecen tiempo en el LCR y se podrían confundir con leucocitos o con microorganismos dando lugar a una interpretación errónea del análisis.

Palabras clave: **Citarabina liposomal, leucocitos, líquido cefalorraquídeo, linfoma, sistema nerviosos central.**

Cytarabine liposomes detection in cerebrospinal fluid after the drug administration

SUMMARY

Liposomal cytarabine is used for the treatment (and prophylaxis) of central nervous system (CNS) involvement in patients with lymphomas. A 62-year-old female patient with diffuse large B-cell lymphoma stage

IV with CNS, infiltration receives intrathecal liposomal cytarabine. Two and a half months after the last administration of the drug, cerebrospinal fluid (CSF) analysis reveals rounded images, without nucleus and similar in size to leukocytes. The lipo-

somal cytarabine formulation is similar in size and physical features to white blood cells. Care should be taken by clinicians in the interpretation of CSF results of patients previously treated with the drug. The liposome vesicles that contained cytarabine could be observed in CSF as leukocytes or microorganisms and could assist clinicians on wrong decision-making.

Key Words: **Liposomal cytarabine, leukocytes, cerebrospinal fluid, lymphoma, central nervous system.**

INTRODUCCIÓN

Citarabina es un agente antineoplásico específico de la fase S del ciclo celular que actúa fundamentalmente a través de la inhibición de la síntesis de ADN.

La duración de la exposición de las células neoplásicas a sus concentraciones citotóxicas es un determinante importante de su eficacia¹.

Este fármaco se emplea por vía intratecal en el tratamiento y la profilaxis de leucemias y linfomas en sistema nervioso central (SNC).

Desde el año 2004 existe comercializada una formulación de citarabina liposomal (Depocyte®) que permite un espaciamiento de dosis del fármaco para el tratamiento de la infiltración en SNC.

Los liposomas son vesículas integradas por una bicapa de fosfolípidos y un compartimento acuoso central donde pueden

disolverse los medicamentos. Estas formulaciones son capaces de entrecruzar las membranas celulares y prolongar el tiempo de vida medio en plasma de los fármacos. Además, los liposomas permiten que la cantidad de fármaco administrada pueda ser reducida considerablemente y su toxicidad limitada².

En los pacientes con infiltración del SNC se realizan análisis periódicos del líquido cefalorraquídeo (LCR) para conocer la infiltración meníngea de células leucémicas o linfomatosas así como la detección de recaídas tras el tratamiento³. La formulación de citarabina liposomal es similar en tamaño y apariencia a los glóbulos blancos sanguíneos. Es fundamental tener esta similitud en cuenta a la hora de interpretar el resultado del análisis del LCR de pacientes tratados con el fármaco⁴.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 62 años diagnosticada en noviembre 2016 de linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B estadio IV con infiltración en SNC, hepática, cardiaca y uterina.

En noviembre 2016 inicia tratamiento con el esquema R-CHOEP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido y prednisona) + terapia triple intratecal (citarabina + metotrexato + hidrocortisona) bisemanal que tras dos administraciones se cambia a citarabina liposomal 50 mg (Depocyte®) intratecal. La paciente recibe 4 administraciones de citarabina liposomal (inicio el 7/12/2016 y última dosis el 18/01/17), así como metotrexato a altas dosis (3 g/m²) tras el segundo ciclo de R-CHOEP. A partir del tercer ciclo se administra Depocyte el día +1 del ciclo. Aparece una complicación infecciosa que obliga a parar dos meses el tratamiento.

Durante el seguimiento de la paciente se llevan a cabo los controles rutinarios: hemogramas, gasometrías y análisis periódicos de LCR bioquímicos y citológicos.

Se reanuda el tratamiento con el cuarto ciclo, y en el análisis del LCR correspondiente al 30/03/2017 (dos meses y medio después de la última administración de Depocyte®) se objetivan unas imágenes redondeadas, sin núcleo y de tamaño similar al de los leucocitos. Tanto del examen en fresco en el laboratorio como el de anatomía patológica objetivaron las mismas imágenes.

Se realizó PCR para virus y criptococco en LCR y también RM craneal para asegurar que el origen de las partículas no era infeccioso, siendo ambas pruebas negativas. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica y se encontraron casos similares en los que las imágenes evidenciadas se correspondían con los liposomas de la citarabina administrada previamente.

Por otro lado, se pudo constatar que en la citometría de flujo del LCR realizada en el mes de enero (última dosis de citarabina liposomal) ya se objetivaban dichas imágenes.

DISCUSIÓN

Ante las imágenes “sospechosas” en LCR de nuestra paciente se llevaron a cabo pruebas complementarias confirmando, mediante PCR del LCR, cultivos y RM craneal, que el origen no era infeccioso. También se descartó afectación por linfomas a través de citometría de flujo del LCR.

Según datos recogidos en la ficha técnica del producto el diámetro medio de partícula de la citarabina liposomal es aproximadamente de 20 a 30 µm y no sólo posee un tamaño sino también una apariencia similar a los glóbulos blancos sanguíneos¹. Esta información, las características de las partículas encontradas (similares a leucocitos pero sin núcleo) junto con la ausencia de patología infecciosa y tumoral hizo pensar que las imágenes obtenidas en el LCR de la paciente podrían corresponderse con la citarabina liposomal.

Los datos farmacocinéticos de citarabina liposomal proporcionados por el fabricante muestran una semivida de eliminación comprendida entre 100 y 263 horas para un intervalo de dosis entre 12,5 mg y 75 mg (nuestra paciente estaba en tratamiento con la dosis de 50 mg). Teniendo en

cuenta estos datos y lo publicado en diversos casos clínicos donde la permanencia de estas partículas liposomales en LCR se objetivaba después de 30³ y 47 días⁵ de la administración del fármaco, las estructuras liposomales podrían permanecer un tiempo más o menos prolongado después de su administración en el LCR de estos pacientes³.

Destacar que en nuestra paciente las partículas (ya detectadas tras la primera administración de citarabina liposomal) parecen seguir presentes tres meses después de la última administración del fármaco, período mayor al encontrado tanto en nuestra revisión bibliográfica como en los datos proporcionados por el laboratorio fabricante.

Diversos autores ponen de manifiesto el desconocimiento sobre el contenido (fármaco cristalizado o colecciones de membranas ricas en triglicéridos con ausencia del fármaco) de estas vesículas halladas al cabo del tiempo⁶⁻⁹, si bien hay que tener en cuenta que aunque se tratase de citarabina esta probablemente no alcanzaría concentraciones citotóxicas¹⁰.

CONCLUSIÓN

Es importante conocer la vida media de la citarabina liposomal en LCR así como su apariencia similar a los glóbulos blancos a la hora de analizar LCR de pacientes tratados con este fármaco, de lo contrario las vesículas de liposoma que albergan la citarabina se podrían confundir con leucocitos o con microorganismos dando resultados erróneos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (Centro de Información de Medicamentos). Ficha Técnica de Depocyte [Internet]. [cited 2017 Dec 21]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01187001/FT_01187001.pdf.
2. Yingchoncharoen P, Kalinowski DS, Richardson DR. Lipid-Based Drug Delivery Systems in Cancer Therapy: What Is Available and What Is Yet to Come. *Pharmacol Rev*. 2016 Jun;68(3):701-87.
3. González Vilanova MM, Blas Fraga C. Detección de liposomas en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con linfoma no Hodgkin [Internet]. *PortalesMedicos.com*; 2016 [cited 2017 Dec 20]. Available from: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/liposomas-liquido-cefalorraquideo-linfoma-no-hodgkin/>.
4. Sacristán Santos M, García Solaesa V, García Berrocal B, San Segundo Val I, Rivera Reigada ML, Moyano Maza JC, et al. Hallazgo de partículas liposomales de citarabina en líquido cefalorraquídeo. V Congreso Nacional del Laboratorio Clínico; 2011. p. 212.
5. Boyd K, Jenner M, Treleaven J, Kenny J, Rhoades E. Liposomal cytarabine in cerebrospinal fluid. *Br J Haematol*. 2009 Jun;145(6):679-679.
6. Mangraviti, D. and Genzen, J. R. (2010), Clinical laboratory identification of liposomal cytarabine in cerebrospinal fluid. *Am. J. Hematol.*, 85:459-460. doi:10.1002/ajh.21710.
7. Kim S, Turker MS, Chi EY, et al. Preparation of multivesicular liposomes. *Biochim Biophys Acta*. 1983;728:339-348.
8. Mantripragada S. A lipid based depot (DepoFoam technology) for sustained release drug delivery. *Prog Lipid Res*. 2002;41:392-406.
9. Ellena J, Le M, Cafiso DS, et al. Distribution of phospholipids and triglycerides in multivesicular lipid particles. *Drug Delivery*. 1999;6:97-106.
10. Kim S, Khatibi S, Howell SB, McCully C, Balis FM, and Poplack DG (1993b) Prolongation of drug exposure in cerebrospinal fluid by encapsulation into DepoFoam. *Cancer Res*. 53:1596-1598.

Implantación de un formulario de conciliación en la historia electrónica al ingreso en una Unidad Geriátrica de Agudos

RUIZ GONZÁLEZ L, SEPÚLVEDA MOYA D, MARTÍN ALCALDE E, PÉREZ MAROTO MT
Hospital Universitario de Guadalajara (España)

Fecha de recepción: 11/04/2018 - Fecha de aceptación: 13/07/2018

Señor Director:

La seguridad del paciente es un componente clave de la calidad asistencial. Diversos estudios epidemiológicos han contribuido al conocimiento de la magnitud, impacto y características de los eventos adversos ligados a la atención sanitaria¹. Del total de los relacionados con la asistencia hospitalaria y que pueden comprometer la seguridad del paciente, el 37,4% están relacionados con la medicación¹, produciéndose la mitad de ellos en las transiciones asistenciales².

La población geriátrica se caracteriza por ser personas de edad avanzada, frágiles, con gran comorbilidad y altamente polimedicados.

La conciliación de la medicación, procedimiento formal y estandarizado para obtener el listado completo de la medicación previa de un paciente y compararla con la nueva medicación que se le ha prescrito después de una transición asistencial, es el proceso clave para prevenir errores de medicación en dichas transiciones^{1,3}.

Sin embargo, existen barreras como son la disponibilidad de tiempo para realizar la entrevista con el paciente y la duplicidad del trabajo, cuando no queda bien reflejado si la conciliación se ha realizado o no⁴.

La implantación de herramientas eficaces que mejoren la conciliación de la medicación, van a permitir reducir los errores de medicación (entre un 60-70% según los datos publicados)^{4,5} y mejorar así la asistencia sanitaria de estos pacientes.

El diseño del presente formulario específico de conciliación (FC) se realizó con la finalidad de evitar estas barreras, permitiendo que en la historia clínica electrónica quedara reflejado el tratamiento crónico actualizado del paciente, así como, el tipo de revisión realizada.

El estudio demuestra que introducir un FC de la medicación al ingreso, integrado en la historia clínica electrónica Mambrino XXI, contribuye a mejorar la calidad de la información sobre el tratamiento y a disminuir la incidencia de errores de medicación en el paciente anciano polimedicado que ingresa en un Servicio de Geriátrica.

El FC se diseñó por médicos del Servicio de Geriátrica e informáticos hospitalarios y consta de diferentes apartados:

- Medicación del paciente: permite la descarga automática en él de todos los fármacos cuya receta está activa en el programa de prescripción de atención primaria (Turriano®) así como la dosis y frecuencia de administración, además de poder introducir de forma manual otros fármacos o productos que tome el paciente.

- Observaciones.

- Tipo de revisión de la medicación realizada: con informes previos, descarga desde el programa de prescripción, entrevista exhaustiva con el paciente o el cuidador principal.

Para evaluar la utilidad y eficacia del FC, se llevó a cabo un estudio cuasi-experimental paralelo con grupo control que se realizó durante los meses de marzo y abril en el Servicio de Geriátrica. Se incluyeron todos los pacientes ingresados durante el periodo de estudio en dicha Unidad cuya estancia hospitalaria fuera superior a 24 horas.

La Unidad de Geriátrica consta de dos alas. Los pacientes fueron asignados al Grupo Intervención (GI) o Grupo control (GC) en función del ala al que fueran ingresados.

En el GI el médico realizaba la conciliación de la medicación utilizando el FC diseñado. En el GC el médico responsable utilizaba la historia clínica convencional.

Para evaluar la utilidad del FC un farmacéutico realizó la conciliación de la medicación a las 24-72 horas de todos los pacientes mediante la entrevista con el paciente, cuidador o responsable sanitario de la residencia (vía telefónica). Se comparó con la información reflejada en el FC de medicación en el GI o en la historia clínica referente a la medicación habitual del paciente en el GC.

Se recogieron diferentes variables (demográficas, clínicas, farmacoterapéuticas y del proceso de conciliación), tal y como recoge la Tabla 1. Las discrepancias se clasificaron como: omisión de medicamento, prescripción incompleta, diferente dosis, vía y frecuencia, medicamento equivocado y duplicidad.

Para evaluar los resultados se realizó un análisis descriptivo, utilizándose medidas de frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas, y media y desviación estándar para las cuantitativas. Para la comparación de los grupos se utilizó la prueba t de Student y el test de la chi cuadrado con corrección de Fisher.

El número de pacientes incluidos en el estudio fue 105 de los cuales 44 se incluyeron en el GI. Las características basales de la población de estudio se recogen en la Tabla 1 no observándose diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Los principales motivos de ingreso fueron: infecciones respiratorias (26,9%) e infecciones urinarias (12,5%). El deterioro cognitivo (leve-moderado) y funcional (dependencia severa) fue similar en ambos grupos. Un 41,9% de los pacientes estaban institucionalizados. Los pacientes presentaron en ambos grupos un índice de Charlson de 3,80, por lo que presentaban alta comorbilidad. El número medio de fármacos por paciente fue de 10,13 (DE 4,03).

Tabla 1. Características de los pacientes y resultados de la intervención

	G. Control	G. Intervención	p-valor	Total
Número de pacientes	61	44		105
Características de los pacientes				
Edad (media, DE; rango)	87,6 (5,6;76-99)	88,9 (4,7;78-107)	p=1,86	88,2 (5,3;76-107)
Sexo				
- Hombre (n,%)	43 (70,5%)	24 (54,5%)	p=0,093	67 (63,8%)
- Mujer (n,%)	18 (29,5%)	20 (45,5%)		38 (36,2%)
Institucionalizados	26 (42,6%)	18 (40,9%)	p=0,611	44 (41,9%)
Domicilio				
- Particular (n,%)	32 (52,5%)	26 (59,1%)		58 (55,2%)
- Residencia (n,%)	26 (42,6%)	18 (40,9%)		44 (41,9%)
- Otros (n,%)	2 (3,3%)	0 (0,0%)		2 (1,9%)
Tipo ingreso				
- Urgencias (n,%)	52 (85,2%)	39 (88,6%)	p=0,688	91 (86,7%)
- SOUR (n,%)	7 (11,5%)	5 (11,4%)		12 (11,4%)
- Programado (n,%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)		1 (1,0%)
Deterioro cognitivo -E. CDR- (media, DE)	1,35 (1,030)	1,31 (1,030)	p=0,823	1,33 (1,025)
Deterioro funcional -I. Barthel- (media, DE)	39,26 (32,1)	39,32 (28,9)	p=0,993	39,29 (30,677)
Comorbilidad -I. Charlson-	3,80 (1,7)	3,80 (1,6)	p= 0,981	3,80 (1,637)
Resultados de la intervención				
	G. Control	G. Intervención		Total
Nº medicamentos/paciente (media, DE)	10,30 (4,47)	9,89 (3,38)	p=0,608	10,13 (4,03)
Nº discrepancias/paciente (media, DE)	2,18 (2,28)	1,16 (1,45)	p=0,010	1,76 (2,03)
Nº total discrepancias (n,%)	131 (72,0%)	51 (28,0%)		182
Nº pacientes con discrepancias (n,%)	42 (70,0%)	23 (52,3%)		65 (62,5%)

SOUR: Servicio de Observación de Urgencias de Geriátrica; E.CDR: Escala de valoración clínica de la demencia.

El porcentaje de errores de conciliación encontrados en esta población ha sido similar al encontrado en la bibliografía^{5,6}. Así, el número de discrepancias totales detectadas tras la conciliación por el farmacéutico fueron 182 (72% GC; 28% GI), presentando discrepancias un total de 62,5% de los pacientes (70,0% GC; 52,3% GI). El número medio de discrepancias por paciente fue 2,18 (SD 2,28) en el GC y 1,16 (SD 1,45) en el GI, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,01$) (Tabla 1).

El tipo de discrepancias mayoritarias también fueron similares a las reflejadas en la bibliografía⁴; omisión: 85 (47%); diferencia en la dosis, vía/frecuencia: 69 (38%) y medicamento equivocado 5 (2,75%) de las cuales el 76,4%; 63,7% y el 100% se produjeron en el GC, respectivamente.

Al analizar la utilidad del FC a través del estudio llevado a cabo se encontró que el número medio de discrepancias por paciente fue el doble en el GC que en el que se aplicó el FC, encontrando diferencias significativas. Estos datos son similares a los encontrados en diversos metanálisis⁷. En este sentido, se podría afirmar que la implantación del FC permite facilitar el proceso de conciliación al ingreso y mejora la información reflejada en la historia farmacoterapéutica en estos pacientes, siendo una herramienta sencilla y rápida de utilizar según han transmitido los médicos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estrategia de seguridad del paciente del Sistema Nacional de Salud. Periodo 2015-2020. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. Disponible en: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2015/Estrategia%20Seguridad%20del%20Paciente%202015-2020.pdf>.
2. Sánchez Serrano JL, Lara García-Escribano S, González Zarca M^T, Muñoz Carreras MI. Conciliación de la Medicación. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha. 2012; Vol XIII, N^o1. Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/conciliacion_de_la_medificacion.pdf.
3. Villamayor-Blanco L, Herrero-Poch L, De Miguel-Bouzas JC, Freire-Vazquez MC. Conciliación de medicación al ingreso mediante un programa de prescripción electrónica asistida. Farm Hosp. 2016;40(5):333-340.
4. Delgado O, Anoz L, Serrano A, Nicolás J. Grupo de Investigación de la I Beca Joaquín Bonal 2006. Conciliación de la medicación. Med Clin (Barc). 2007;129:343-8.
5. Corral Baena S, Garabito Sánchez MJ, Ruiz Romero MV, Vergara Díaz MA, Martín Chacón ER, Fernández Moyano A. Impacto de una aplicación informática en la mejora de la conciliación de la medicación al alta hospitalaria. Rev Calid Asist. 2014;29(5):278-286.
6. Rubio Cebrían B, Santaolalla García I, Martín Casasepere I, Segura Bedmar M. Conciliación de la medicación en pacientes mayores de 75 años. Rev Cal Asist. 2016;31(5):29-35.
7. Mekonnen AB, Abebe TB, McLachlan AJ, Brien JE. Impact of electronic medication reconciliation interventions on medication discrepancies at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. BMC Medical Informatics and Decision Making. 2016;16(1):112.

Linezolid y síndrome serotoninérgico

SEISDEDOS ELCUAZ R¹, LÓPEZ SÁNCHEZ P²

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital General de Tomelloso. Ciudad Real (España)

Fecha de recepción: 07/04/2018 - Fecha de aceptación: 25/04/2018

Señor Director:

El síndrome serotoninérgico (SS) es una condición clínica asociada al uso de medicamentos que promueven la neurotransmisión serotoninérgica. Se caracteriza por presentar una triada de síntomas: mentales, autonómicos y neuromusculares, como resultado de una sobreestimulación de los receptores de serotonina, tanto centrales como periféricos. Normalmente, se resuelve dentro de las primeras 24 horas tras la suspensión del fármaco vinculado, sin embargo, algunos pacientes progresan a fallo multiorgánico y fallecen¹.

La incidencia es desconocida y frecuentemente infradiagnosticado debido al perfil de síntomas que lo caracteriza. Su manifestación es extremadamente variable, pudiendo presentar desde síntomas leves hasta suponer un compromiso vital. La sintomatología suele aparecer 24 horas después de un aumento de dosis o de la adición de un fármaco serotoninérgico.

Se desconoce cómo predecir quienes van a desarrollarlo, por lo que deben evitarse las combinaciones de agentes serotoninérgicos y suspender cualquier tratamiento con uno de estos fármacos antes de empezar uno nuevo, teniendo en cuenta además su semivida de eliminación. Debido al uso generalizado de medicamentos serotoninérgicos, es fundamental mantener una alta sospecha clínica de esta reacción adversa, solo así puede lograrse el reconocimiento y tratamiento precoz, evitando una morbilidad y mortalidad significativas. También es primordial, el conocimiento de los medicamentos que pueden causarlo, especialmente de aquellos en los que el aumento de serotonina no supone su principal mecanismo de acción y con los que podría existir mayor riesgo de no detectar estas interacciones o el propio diagnóstico del síndrome.

El diagnóstico es clínico y se suelen utilizar las reglas de decisión de Hunter² o los más clásicos criterios diagnósticos de Sternbach³. Las reglas de Hunter se basan en la ingesta de un agente serotoninérgico y la presencia de alguna de las siguientes manifestaciones:

- Clonus espontáneo
- Clonus inducible u ocular y agitación o sudoración
- Temblor e hiperreflexia

Los criterios de Sternbach se basan en:

1. Inicio reciente o aumento de la dosis de un agente serotoninérgico y al menos 3 de los siguientes:

- Cambio del estado mental
- Agitación

- Mioclonias
- Hiperreflexia
- Sudoración
- Temblor
- Diarrea
- Incoordinación/ataxia
- Fiebre

2. Descartar otras patologías.

3. Previo a los síntomas no se ha usado o aumentado la dosis de un neuroléptico.

En 2016 la FDA difundió un comunicado en el que se incluía una lista de los medicamentos que aumentan la serotonina (Tabla 1)⁴. Uno de estos fármacos es el linezolid, antibiótico que no suele relacionarse con los efectos serotoninérgicos.

Linezolid tiene un efecto IMAO reversible no selectivo. Dos de sus metabolitos se relacionan estructuralmente con la moclobemida⁵. La ficha técnica deja constancia de la contraindicación del uso concomitante con fármacos serotoninérgicos e incluso en las dos semanas posteriores a su suspensión, salvo casos en los que sea absolutamente necesario.

Debido a la creciente prescripción de varios de los fármacos incluidos en esta lista y a los numerosos casos clínicos publicados, se decidió estudiar la frecuencia y relevancia de la interacción entre linezolid y agentes serotoninérgicos.

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes ingresados en el hospital en tratamiento con linezolid durante 2017. Se analizaron los historiales farmacoterapéuticos de todos los pacientes que recibieron tratamiento con linezolid en el programa de prescripción electrónica (Farmatools®). En aquellos pacientes en los que se detectó el uso concomitante de agentes serotoninérgicos, se revisaron las historias clínicas para comprobar si se les había diagnosticado SS. Se emplearon las reglas de decisión de Hunter y los criterios de Sternbach para identificar manifestaciones clínicas de SS.

Se encontraron 77 pacientes tratados con linezolid, 11 (14%) tenían prescripciones concomitantes con agentes serotoninérgicos. En ningún caso se utilizaron más de dos fármacos serotoninérgicos a la vez. La interacción más frecuente fue con fentanilo (36%), seguida de tramadol (27%); otras menos frecuentes fueron con petidina, sertralina, venlafaxina y citalopram. Por grupo terapéutico la interacción más frecuente fue con opiáceos (72% de los pacientes con interacción), el resto con antidepresivos.

Tabla 1. Medicamentos que aumentan la serotonina

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)		Medicamentos para la migraña	
Paroxetina Fluvoxamina Fluoxetina	Sertralina Citalopram Escitalopram	Almotriptán Frovatriptán Naratriptán	Rizatriptán Sumatriptán Zolmitriptán
Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)		Antieméticos	
Venlafaxina Desvenlafaxina	Duloxetina Milnaciprán	Ondansetrón Granisetron	Dolasetron Palonosetrón
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)		Opioides	
Isocarboxazida Fenelzina	Selegilina Tranilcipromina	Alfentanilo Buprenorfina Butorfanol Codeína Dihidrocodeína Fentanilo Hidrocodona Hidromorfona Meperidina	Metadona Morfina Oxicodona Oximorfona Pentazocina Remifentanilo Sufentanilo Tapentadol Tramadol
Antidepresivos tricíclicos (ATC)			
Amitriptilina	Nortriptilina		
Desipramina	Protriptilina		
Clomipramina	Doxepina		
Imipramina	Trimipramina		
Otros medicamentos psiquiátricos		Otros medicamentos serotoninérgicos	
Amoxapina Maprotilina Nefazodona Trazodona	Buspirona Vilazodona Mirtazapina Litio	Dextrometorfano Linezolid Ciclobenzaprina	Azul de metileno Hierba de San Juan Triptófano

En ningún caso se diagnosticó SS. Tras la revisión de las historias clínicas, ningún paciente cumplió con las reglas de decisión de Hunter ni con los criterios de Sternbach. Se encontraron 4 pacientes que presentaron 2 de los 3 criterios requeridos para el diagnóstico (fiebre, temblor, vómitos, agitación, descoordinación motora).

Podemos concluir por tanto que el número de pacientes con prescripciones concomitantes de agentes serotoninérgicos fue bajo y en su mayor parte el riesgo era asumible por carecer de alternativa terapéutica. No puede determinarse la incidencia del SS por los reducidos datos aunque puede estimarse como baja, al no haberse presentado ningún caso en nuestro estudio.

La probabilidad de experimentar un SS ha aumentado en los últimos años como consecuencia de la utilización amplia de fármacos con acciones serotoninérgicas. Sin embargo, es posible que se presente con mayor frecuencia con otros principios activos al ser linezolid un antibiótico de uso hospitalario y además, habitualmente, de uso restringido por lo que requiere la validación de un farmacéutico, quien puede detectar este tipo de interacción.

Los criterios de Sternbach parecen ser demasiado sensibles para pacientes con diagnóstico de infección. La aplicación del algoritmo de Hunter, que se enfoca en las mioclonias, parece ser más específico ya que criterios como la fiebre, agitación o

temblor pueden deberse a la propia infección y la diarrea al tratamiento antibiótico por alteración de la flora intestinal.

Este estudio presenta la limitación de que solo se han detectado las interacciones con los fármacos incluidos en la guía farmacoterapéutica que son los que quedan registrados en el historial de la prescripción. Además por su naturaleza retrospectiva, solo se han podido utilizar aquellos signos y síntomas documentados en la historia clínica.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin Syndrome. The Ochsner Journal. 2013;13(4):533-540.
- Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. QJM Mon J Assoc Physicians. 2003;96:635-642. doi: 10.1093/qjmed/hcg109.
- Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry. 1991;148(June):705-713.
- Safety Announcement 3-22-2016. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about several safety issues with opioid pain medicines; requires label changes. En <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm489676.htm>. Consultado el 02/04/2018.
- Lawrence KR, Adra M, Gillman PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data. Clinical Infectious Diseases. 2006;42:1578-1583.

Terapia celular y la farmacia hospitalaria: un nuevo reto

LÁZARO LÓPEZ E, RODRÍGUEZ FERRERAS A, ZAPICO GARCÍA I, VELASCO ROCES L

UGC Farmacia. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias (España)

Fecha de recepción: 18/03/2018 - Fecha de aceptación: 04/06/2018

Señor Director:

La terapia celular abre un nuevo horizonte en tratamientos diagnósticos y terapéuticos dirigidos a diversas enfermedades, basándose en el uso de células madre adultas y otros tipos de células y tejidos. Constituye una nueva estrategia terapéutica que presenta un amplio abanico de líneas celulares distintas, elaboradas en gran variedad de centros distintos y cuya solicitud se gestiona por el farmacéutico de hospital. Estamos pues ante un nuevo contexto en el que la biología molecular y la farmacología interactúan constituyendo una nueva área de conocimiento donde los farmacéuticos de hospital debemos participar activamente, comportando un reto importante para nosotros.

Tal y como queda recogido en el artículo 47 del capítulo 5 del RD Real Decreto Legislativo 1/2015 de 24 de julio, son considerados como medicamentos tanto la terapia génica como la terapia celular somática. Al igual que sucede con otros medicamentos tales como las fórmulas magistrales o los radiofármacos, los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial deben disponer de un procedimiento específico de autorización que se adapte a sus especiales características de producción. En este sentido, el Real Decreto 477/2014¹, de 13 de junio es el que regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. Sin embargo, y a pesar de que la terapia avanzada es considerada medicamento desde la Ley de Garantías de 2006², ha sido en los últimos años y a raíz del RD 1015/2009 de disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, cuando los farmacéuticos de hospital a través de la tramitación de los Usos Compasivos de este tipo de terapia hemos entrado a formar parte de esta nueva era.

Se revisó la situación actual de la terapia celular así como analizar el uso y efectividad de estos medicamentos en nuestro Hospital durante un período de tres años. Para ello buscamos los medicamentos de terapia avanzada disponibles y cuya adquisición se realiza a través de la aplicación de medicamentos en "Situaciones Especiales" de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (RD 1015/2009). Tras la búsqueda obtuvimos todos los tipos de células mesénquimales (CME) de médula ósea y piel utilizados en nuestro Hospital. Hay disponibles una gran cantidad de medicamentos de terapia celular, elaborados en hasta 17 centros distintos (Institutos, Fundaciones...) todos ellos a precio cero (en la Tabla 1 se describen las diferentes estirpes celulares y los tipos de piel así como los proveedores). Por otro lado, hemos observado que existen unas directrices de la AEMPS³ sobre la nomenclatura de las sustancias activas de los medicamentos en investigación de terapia avanzada que contengan células.

En nuestro Hospital, en los últimos años se han realizado solicitudes de tratamientos de terapia celular para ocho pacientes por los servicios de Hematología, Cirugía Maxilofacial y Cirugía Pediátrica. En todos los casos, las células solicitadas fueron CME.

En los pacientes hematológicos (n=5) la indicación solicitada fue el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) refractaria a tratamientos convencionales⁴. Todos los pacientes habían recibido dosis altas de corticoides e inmunosupresores, así como otros tratamientos fuera de ficha técnica (etanercept, rituximab, infliximab, imatinib y talidomida). De estos cinco pacientes, 3 eran mujeres, uno hombre y el otro un niño, la mediana de edad fue de 35,8 años (8-57). En todos los casos fueron infundidas CME de médula ósea. Además, el paciente pediátrico de 8 años de edad, con diagnóstico de leucemia linfoblástica B, presentaba un tumor en el cuero cabelludo que precisó extirpación quirúrgica y posterior injerto de piel cultivada⁵, que tras dos intervenciones mejora favorablemente. En el momento actual dos de los pacientes con EICH han sido éxitos, otro ha obtenido una recuperación progresiva de cifras hemoperiféricas con independencia trasfusional al alta y, el niño obtuvo una mejoría clínica de las lesiones cutáneas aunque han vuelto a aparecer.

A los pacientes con osteonecrosis mandibular se les inyectó en la cirugía un concentrado de CME junto con plasma rico en plaquetas. Se trataba de pacientes adultos, dos de ellos mujeres. El origen de la osteonecrosis en las mujeres fue el uso de bifosfonatos orales, mientras que en el hombre fue la radioterapia recibida como tratamiento a un cáncer. Tras la intervención quirúrgica, en los tres pacientes se observó una disminución significativa del dolor asociado con un beneficio funcional duradero.

Puesto que la terapia celular es considerada medicamento a raíz del RD 1015/2009, el farmacéutico de hospital es el responsable de tramitar la solicitud de dichos tratamientos innovadores, tratándose en el momento actual de una función meramente burocrática y muy alejada de la evaluación crítica y posicionamiento de los fármacos que acostumbramos a llevar a cabo en el día a día en nuestros hospitales.

El mecanismo por el cual las CME desarrollan su acción en el EICH no es bien conocido, aunque se cree que está relacionado con sus propiedades inmunomoduladoras en puntos de control inmunológico⁶ (por ejemplo la ruta de señalización de la indoleamina-2,3-dioxigenasa y metabolismo del triptófano)⁷.

En el caso de los pacientes con osteonecrosis mandibular los resultados obtenidos fueron similares a los estudios publicados al respecto⁸, obteniendo una reducción de exposición de hueso alveolar y cicatrización completa de la lesión a los pocos meses del procedimiento. No obstante sería necesario realizar estudios con mayor tamaño muestral para confirmar estos hallazgos.

Con los casos analizados en nuestro Centro podemos concluir que a pesar de que la terapia celular tiene un futuro prometedor y genera nuevas ventanas de tratamiento, los resultados obtenidos han sido muy modestos, especialmente en los pacientes con EICH.

Todas las solicitudes realizadas de medicamentos de terapia celular han sido para pacientes sin alternativas terapéuticas y su uso se ha realizado con carácter excepcional.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 477/2014 de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. BOE nº 144 de 14/06/2014.
- Boletín Oficial del Estado. Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 178 de 27/07/2006.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Directrices de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios sobre la nomenclatura de las sustancias activas de los medicamentos en investigación de terapia avanzada que contengan células. [Consultado 03/2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/directrices-NSA-invest-terapia-celular.pdf>.
- Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(4):215-33.
- Taboada A, Prieto A, Couto I, Brea B, González E. Carcinoma basocelular invasivo de cuero cabelludo: Caso clínico. *Neurocirugía.* 2010;21(5):361-410.
- Dunavin N, Dias A, Li M, McGuirk J. Mesenchymal Stromal Cells: What Is the Mechanism in Acute Graft-Versus-Host Disease? *Biomedicines.* 2017;5(3): 39.
- Moffett JR, Nambodiri MA. Tryptophan and the immune response. *Immunol Cell Biol.* 2003;81(4):247-65.
- Jáuregui-Kuo Ying G, Millones-Gómez PA. La inmunoterapia a base de células madre en la enfermedad de osteonecrosis de maxilares asociada a bifosfonatos revisión de reporte de casos. In *Crescendo. Ciencias de la Salud.* 2015;2(2):538-45.

Tabla 1. Líneas celulares y tipos de piel disponibles en la AEMPS y proveedor

Células	Proveedor
Células derivadas de tejido adiposo alogénicas	AEMPS
Células dendríticas autólogas pulsadas con gp100	AEMPS
Células dendríticas autólogas pulsadas con fosfatasa ácida prostática	AEMPS
Células T autólogas activadas para CMV-inmunoterapia adaptativa para CMV	AEMPS
Células dendríticas autólogas transfectadas con MRNA de la telomerasa humana	AEMPS
Células mesenquimales autólogas	AEMPS
Células AC133 de sangre periférica movilizadas con G-CSF	Hospital Universitario de Salamanca
Células de membrana amniótica alogénicas	Unidad de Producción Celular IMIB-Arrixaca
Células dendríticas autólogas diferenciadas de monocitos de sangre periférica no expandidas y pulsadas con lisado tumoral autólogo	Clínica Universidad de Navarra
Células derivadas de tejido adiposo autólogas	AEMPS
Células mesenquimales troncales autólogas de médula ósea expandida	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Celulosa fosfato sodio	PHARMA International, S.A.
Células mesenquimales autólogas combinadas con matriz ósea alogénica	Banc de Sang i Teixits
Células CD133 positivas movilizadas con G-CFS	Hospital Universitario de Salamanca
Células de la fracción del estroma vascular de la grasa	Hospital Gregorio Marañón
Células de limbo esclerocorneal alogénicas en membrana amniótica	Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM)
Células de limbo esclerocorneal autólogas en membrana amniótica	Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM)
Células dendríticas autólogas diferenciadas de monocitos de sangre periférica no expandidas y trasducidas con adenovirus	Clínica Universidad de Navarra
Células dendríticas autólogas pulsadas con e75	AEMPS
Células dendríticas diferenciadas autólogas de sangre periférica no expandidas cargadas ex vivo con antígenos tumorales autólogos	Hospital Clínic de Barcelona

Tabla 1. Líneas celulares y tipos de piel disponibles en la AEMPS y proveedor (cont.)

Células	Proveedor
Células dendríticas diferenciadas autólogas de sangre periférica no expandidas con fenotipo tolerogénico	Hospital Clínic de Barcelona
Células endoteliales troncales autólogas de médula ósea expandida	Clínica Universidad de Navarra
Células endoteliales troncales (EPCS) adultas autólogas de sangre periférica expandidas	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Células epiteliales troncales autólogas de limbo esclerocorneal expandidas ex vivo mediante feeder layer sobre gel de fibrina	Hospital Clínic de Barcelona
Células limbares troncales alogénicas de limbo esclerocorneal expandidas	Clínica Universidad de Navarra
Células limbares troncales autólogas de limbo esclerocorneal expandidas	Clínica Universidad de Navarra
Células mesenquimales autólogas infectadas con ICOVIR-5	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Células mesenquimales troncales autólogas de médula ósea expandida	Banc de Sang i Teixits
Células mesenquimales troncales autólogas de tejido adiposo	Hospital Universitario de Salamanca
Células mesenquimales de hueso alogénicas en matriz de suero	Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM)
Células mesenquimales de hueso autólogas en matriz de suero	Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM)
Células mesenquimales de médula ósea alogénicas en membrana amniótica	Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM)
Células mesenquimales de médula ósea alogénicas en suspensión	Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM)
Células mesenquimales de médula ósea alogénicas	Hospital Gregorio Marañón
Células mesenquimales de médula ósea autólogas en membrana amniótica	Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM)
Células mesenquimales troncales autólogas de médula ósea expandida	Fundación Progreso y Salud
Células mesenquimales de médula ósea autólogas criopreservadas en suspensión	Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM)
Células mesenquimales de médula ósea autólogas en suspensión	Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM)
Células mesenquimales troncales autólogas de médula ósea expandida	Hospital Gregorio Marañón
Células mesenquimales derivadas de tejido adiposo	AEMPS
Células mesenquimales derivadas de tejido adiposo	Hospital Gregorio Marañón
Células mesenquimales estromales (lisado plaquetario humano)	Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda
Células mesenquimales estromales (suero fetal bovino)	Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda
Células mesenquimales troncales adultas alogénicas de tejido adiposo expansión en matriz de fibrina	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Células mesenquimales de médula ósea alogénicas	Hospital Puerta de Hierro - Unidad de Neurociencias
Células mesenquimales troncales alogénicas de tejido adiposo	Clínica Universidad de Navarra

Tabla 1. Líneas celulares y tipos de piel disponibles en la AEMPS y proveedor (cont.)

Células	Proveedor
Células mesenquimales troncales alogénicas de tejido adiposo	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Células mesenquimales troncales alogénicas de tejido adiposo	Histocell, S.L.
Células mesenquimales troncales alogénicas de tejido adiposo	Fundación Progreso y Salud
Células mesenquimales troncales autólogas de médula ósea expandida	Hospital Puerta de Hierro - Unidad de Neurociencias
Células mesenquimales troncales autólogas de médula ósea expandida	Hospital Universitario de Salamanca
Células mesenquimales troncales adultas autólogas de médula ósea expandidas y fucosiladas	Unidad de Producción Celular IMIB-Arrixaca
Células mesenquimales troncales autólogas de médula ósea expandida	Clínica Universidad de Navarra
Células mesenquimales troncales autólogas de tejido adiposo	Clínica Universidad de Navarra
Células mesenquimales troncales autólogas de tejido adiposo	Fundación Progreso y Salud
Células mesenquimales troncales autólogas de tejido adiposo	Histocell, S.L.
Células mesenquimales troncales autólogas de tejido adiposo	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Células mesenquimales troncales fetales alogénicas de cordón umbilical expandidas	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Células mononucleares de médula ósea autóloga no expandidas	AEMPS
Células mononucleares de médula ósea autóloga no expandidas	Fundación Progreso y Salud
Células mononucleares de médula ósea autóloga no expandidas	Hospital Gregorio Marañón
Células mononucleares de médula ósea autóloga no expandidas	Hospital Universitario Central de Asturias
Células mononucleares de médula ósea autóloga no expandidas	Unidad de Producción Celular IMIB-Arrixaca
Células mononucleares de médula ósea autóloga no expandidas	Clínica Universidad de Navarra
Células NK alogénicas de sangre periférica expandidas y activadas	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Células NK autólogas de sangre periférica expandidas y activadas	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Células NK estimuladas con IL-15	Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda
Células NK estimuladas con IL-15	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Células mononucleares de médula ósea autóloga no expandidas	Rexgenero Biosciences, S.L.
Dextran 70, hidroxipropilmetilcelulosa, hipromelosa	Novartis Farmacéutica, S.A.
Vacuna autoinmune de células dendríticas	AEMPS
Piel	Proveedor
Fibroblastos de piel alogénicos en matriz de plasma	Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM)
Piel cultivada autóloga	Praxis Pharmaceutical, S.A.
Piel cultivada alogénica	AEMPS
Piel cultivada autóloga	AEMPS



Si lo que hacemos hoy no es un hito en el futuro, es que no es suficientemente bueno.

En Roche buscamos la excelencia, investigando hoy lo que los pacientes necesitarán en el futuro. Porque mejorar la vida de los pacientes es lo que nos mueve y nos motiva. Por eso somos la compañía farmacéutica líder mundial en inversión en I+D. En Roche trabajamos cada día con pasión e integridad, investigando y desarrollando nuevos medicamentos. Y eso nos hace estar muy orgullosos.





Nuestro compromiso: transformar el futuro en presente

Sebastián Ferrira, *sin título*
Obra procedente de las National Art Exhibition of the Mentally Ill Inc.

PHES/FA9/1216/0001(1) • Rev. Diciembre 2017

En **Janssen** tenemos un compromiso firme con la innovación. Innovar para aportar soluciones en **áreas terapéuticas** clave como neurociencia, enfermedades infecciosas, oncología, inmunología, cardiovascular y metabolismo. Campos donde la frontera entre la vida y la muerte se estrecha, donde sólo el valeroso es valioso. Así es como acercamos nuevas **respuestas a nuestros pacientes**. Personas que, como nosotros, creen en el futuro. En el **valor de innovar**. este es nuestro compromiso. Transformar incógnitas en respuestas. **Futuro en presente.**

JANSSEN-CILAG, S.A.
www.janssen.es

janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **Johnson & Johnson**