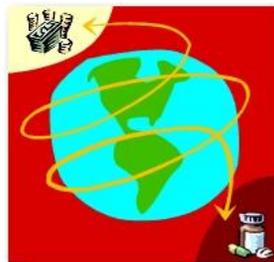


Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia y Uso Adecuado de Medicamentos*

*Boletín electrónico para fomentar
el acceso y el uso adecuado de medicamentos*
<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>

Publicado por
Salud y Fármacos



Volumen 18, número 3, agosto 2015



Boletín Fármacos es un boletín electrónico de la **organización Salud y Fármacos** que se publica cuatro veces al año: el último día de cada uno de los siguientes meses: febrero, mayo, agosto y noviembre.

Editores

Núria Homedes Beguer, EE.UU.

Antonio Ugalde, EE.UU.

Asesores en Farmacología

Rogelio A. Fernández Argüelles, México

Mariano Madurga, España

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesor en Prescripción y Utilización

Juan Gervás, España

Corresponsales

Duilio Fuentes, Perú

Eduardo Hernández, México

Rafaela Sierra, Centro América

Equipo de Traductores

Antonio Alfau, EE.UU.

Núria Homedes, EE.UU.

Enrique Muñoz Soler, España

Anton Pujol, España

Omar de Santi, Argentina

Antonio Ugalde, EE.UU.

Anne Laurence Ugalde Pussier, España

Webmaster

People Walking

Editores Asociados

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil

Albin Chaves, Costa Rica

Hernán Collado, Costa Rica

José Ruben de Alcantara Bonfim, Brasil

Francisco Debesa García, Cuba

Anahí Dresser, México

José Humberto Duque, Colombia

Albert Figueras, España

Sergio Gonorazky, Argentina

Eduardo Hernández, México

Luis Justo, Argentina

Óscar Lanza, Bolivia

René Leyva, México

Benito Marchand, Nicaragua

Gabriela Minaya, Perú

Aída Rey Álvarez, Uruguay

Bernardo Santos, España

Bruno Schlemper Junior, Brasil

Federico Tobar, Argentina

Francisco Rossi, Colombia

Boletín Fármacos solicita comunicaciones, noticias, y artículos de investigación sobre cualquier tema relacionado con el acceso y uso de medicamentos; incluyendo temas de farmacovigilancia; políticas de medicamentos; ensayos clínicos; ética y medicamentos; dispensación y farmacia; comportamiento de la industria; prácticas recomendables y prácticas cuestionadas de uso y promoción de medicamentos. También publica noticias sobre congresos y talleres que se vayan a celebrar o se hayan celebrado sobre el uso adecuado de medicamentos. **Boletín Fármacos** incluye una sección en la que se presentan síntesis de artículos publicados sobre estos temas y una sección bibliográfica de libros.

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@hotmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Antonio Ugalde, 1808 Gelincliff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (512) 586-5535

Índice

Farmacovigilancia y Uso Adecuado de Medicamentos 2015; 18 (3)

Investigaciones

Eficacia de la vacuna del VPH a finales de 2014 (<i>Efficacy of the HPV vaccine in late 2014</i>) <i>Prescrire International</i> 2015; 24(160): 126-127	1
El estado de los sistemas de farmacovigilancia (<i>The State of Drug Safety Systems</i>) Brian Overstreet <i>RxView Adverse Effects</i> , 17 de julio de 2015	3
La sobreutilización y los problemas de seguridad ensombrecen el ascenso de Advair a antiasmático de grandes ventas. (<i>Overuse, Safety Questions Cloud Advair's Ascent to Asthma Blockbuster</i>) Jeff Gerth <i>ProPublica</i> y <i>Daily Beast</i> , 19 de mayo de 2015	5
Metilfenidato: hipertensión pulmonar y valvulopatía cardiaca <i>Rev Prescrire</i> 2015; 35 (376): 106-108	15
Serotonina y depresión: el marketing de un mito (<i>Serotonin and depression: The marketing of a myth</i>) Ver en Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo Investigaciones David Healy <i>BMJ</i> 2015;350:h1771	16

Cambios al etiquetado/ficha técnica

Antiinflamatorios no esteroides y riesgo cardiovascular	17
---	----

Reacciones adversas e interacciones

Aminoglucósidos. Relacionan algunos antibióticos con una pérdida auditiva en un estudio con ratones	17
Anticoagulantes orales y riesgo de nefropatía	18
Bifosfonatos. Aumento de riesgo de fracturas atípicas asociadas al consume de bifosfonatos	18
Canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina: riesgo de cetoacidosis diabética	19
Hormona del crecimiento: hemorragia cerebral	19
Inhibidores de la bomba de protones y el riesgo de infarto de miocardio en la población <i>general</i>	19

Precauciones

Vacuna frente al virus del papiloma humano: inicio de una revisión europea de aspectos específicos de seguridad	20
---	----

Otros temas de farmacovigilancia

Los síntomas de toxicidad que los pacientes de cáncer experimentan durante el tratamiento: acuerdo entre paciente y médico. Informe sobre tres ensayos aleatorios	20
EE UU. Fallos en informar sobre los graves efectos secundarios de los medicamentos: una vergüenza nacional	20
La homeopatía: Canadá, Australia y el Reino Unido	22

Prescripción

Dabigatrán (Pradaxa®): trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar	23
Estatinas. Dos estudios apoyan las guías que recomiendan un mayor uso de estatinas	24
Lenalidomida (Revlimid®) y síndromes mielodisplásicos	25
ASCO busca ayudar a los pacientes a evaluar el valor de la terapia contra el cáncer	26
Ranking de drogas contra el cáncer sugiere que muchas son de poco beneficio Ver en Economía y Acceso bajo Acceso e innovación	27
Diabetes tipo 2: ¿Qué hipoglucemiente emplear, si lo hay, tras metformina?	27
Esclerosis múltiple. Dimetil fumarato (Tecfidera®)	27
H. Pylori. Catorce días es la duración del tratamiento ideal para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>	28
Hepatitis C: Simeprevir (Olysio®)	28
Melanoma. Seguimiento extendido de vemurafenib (Zelboraf®)	29
El tratamiento del VIH debe comenzar al hacer el diagnóstico, dicen funcionarios de salud de EE UU	30

Farmacia y Dispensación

España. La botica española está, en lo asistencial, en las 'antípodas' de Australia	32
EE UU. Según una encuesta....	32
India. La Asociación Farmacéutica de la India (IPA) quiere que la educación superior farmacéutica incluya asignaturas sobre temas de regulación	33
Perú. Gran movilización contra el monopolio de las medicinas	34

Utilización

Rosuvastatina: ganador en las guerras de estatinas, sin perjuicio a la salud de los pacientes (Ver en Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo investigaciones)	34
El uso excesivo de antibióticos causa estragos entre los residentes en asilos de ancianos	35
¿Deberían las empresas tener que pagar por la eliminación de medicamentos no deseados? Algunos funcionarios locales quieren que las compañías farmacéuticas financien los costos de los programas de recogida	36

Documentos, direcciones electrónicas y libros nuevos	36
---	----

Investigaciones

Eficacia de la vacuna del VPH a finales de 2014 (*Efficacy of the HPV vaccine in late 2014*)

Prescrire International 2015; 24(160): 126-127

Traducido por Salud y Fármacos

- La evaluación inicial de la vacuna del VPH 6, 11, 16, 18 mostró una reducción aproximada del 40% de displasia cervical de alto grado, causada por cualquier genotipo del virus, en mujeres jóvenes de entre 16 y 23 años que no eran sexualmente activas. Estos resultados se obtuvieron tras un seguimiento de cuatro años y se confirmaron tras un seguimiento adicional de tres años. La evaluación clínica de la vacuna del VPH 16, 18 arrojó resultados similares.
- El intervalo entre la infección inicial por VPH y el diagnóstico de cáncer cervical parece que es de al menos 20 años. Las comparaciones de cohortes de mujeres vacunadas y no vacunadas son congruentes con los resultados de los ensayos clínicos, pero el seguimiento sigue siendo muy corto, ya que la mayoría de las mujeres estudiadas no han alcanzado aún la edad de incidencia pico de la displasia de alto grado.
- La evidencia disponible no muestra un reemplazo de los genotipos vacunales del VPH por otros genotipos altamente oncogénicos pero, una vez más, el seguimiento de las mujeres vacunadas es relativamente corto.
- A finales de 2014, el seguimiento sigue siendo demasiado corto para mostrar si la vacunación del VPH previene el cáncer cervical cuando se administra a mujeres jóvenes antes de iniciar su actividad sexual. Los datos epidemiológicos no cuestionan los ensayos clínicos previos que muestran su eficacia en la prevención de la displasia de alto grado. En general, será necesario esperar más años para tener evidencias concluyentes.
- En 2015, el cribado sigue siendo la piedra angular para reducir la incidencia del cáncer cervical invasivo.

La infección por el VPH genital es frecuente entre adultos sexualmente activos [1]. Se han identificado más de 150 genotipos del VPH, unos 40 infectan el tracto genital y se considera que 15 presentan un alto potencial oncogénico [1].

La infección por el VPH no siempre provoca cáncer

A finales de la década pasada en Francia, antes de la introducción de la vacuna, el genotipo 16 del VPH se identificó en casi tres cuartas partes de los pacientes con cáncer cervical [2]. El segundo genotipo más común fue el VPH-18 (19%), seguido por el VPH-31 (7%) [2]. Las infecciones con múltiples genotipos están presentes en el 22% de los casos [2].

La infección del VPH normalmente es transitoria, y menos del 0,3% de las infecciones producen cáncer [3]. Otro factor que parece contribuir al desarrollo del cáncer cervical [1] es la inmunosupresión, que favorece la persistencia del VPH y el desarrollo de las lesiones cervicales precancerosas [4].

Unos 20 años entre la infección por el VPH y el diagnóstico de cáncer invasivo. La infección por el VPH es particularmente

frecuente entre los 15 y 29 años [5], mientras que la incidencia pico de la displasia cervical de alto grado se produce aproximadamente 10 años después, entre los 25 y 39 años. En Francia, en 2008, más del 64% de las mujeres diagnosticadas con carcinoma invasivo tenían más de 39 años, lo que corresponde a un intervalo de unos 20 años entre la infección inicial y el diagnóstico de cáncer [6].

Ensayos clínicos de unos 8 años de seguimiento. A mediados de 2013, los dos ensayos clínicos principales del VPH 6, 11, 16, 18 incluían unas 18.000 mujeres de entre 16 y 23 años que cuando recibieron la vacuna no eran sexualmente activas. Tras un seguimiento medio de 2 años, la displasia de alto grado debido a los genotipos vacunales había virtualmente desaparecido. Por el contrario, a los cuatro años, la reducción de displasia de alto grado por todos los genotipos era de aproximadamente 40%. Estos resultados se confirmaron mediante un análisis del seguimiento de 9.296 mujeres durante 3,5 años adicionales [2]. La evaluación clínica de la vacuna del VPH 16, 18 arrojó resultados similares a los obtenidos por la vacuna del VPH 6, 11, 16, 18 [7].

A finales de 2014, ¿qué se sabe de la eficacia de estas vacunas en la población general en aquellos países en los que se recomendó su uso generalizado, y son estos datos congruentes con los resultados de los ensayos clínicos?

Estudios epidemiológicos: menor incidencia de la displasia de alto grado

Varios estudios epidemiológicos han examinado el impacto de los programas de inmunización contra el VPH sobre la incidencia de displasia de alto grado y adenocarcinoma in situ [8-15].

Comparaciones entre las participantes y no participantes de los ensayos: sin diferencia estadísticamente significativa.

Un estudio finlandés comparó la incidencia de la displasia de alto grado y el cáncer cervical invasivo en tres cohortes [8]. Dos cohortes eran de mujeres que participaron en la rama finlandesa del ensayo Future 11 (866 vacunadas y 861 mujeres en el grupo placebo) [8]. La mitad de las mujeres en el grupo placebo recibieron la vacuna al final del ensayo. Se estableció un tercer grupo por muestreo aleatorio formado por 15.744 mujeres jóvenes consideradas elegibles pero que no formaron parte del ensayo. Cada cohorte recibió seguimiento durante 4 años, con una edad de inicio de 18 a 20 años.

Ninguna de las mujeres en el grupo vacunal desarrolló las lesiones de alto grado. En las otras cohortes, la incidencia de las lesiones de alto grado fue de aproximadamente 3,5 por cada 1.000 (sin diferencia significativa entre los grupos) (a) [8].

Estudios epidemiológicos: menos lesiones cervicales tras unos 4 años. En el 2007, utilizando el Registro de Citología Cervical del estado de Victoria y del registro del programa de Vacunación Nacional del VPH, investigadores australianos realizaron un

[Type text]

estudio retrospectivo de cohortes que incluyó a unas 39.000 chicas de edades comprendidas entre los 12 y 17 años. La incidencia de las lesiones cervicales de alto grado (CIN3, carcinoma in situ) se comparó de acuerdo con el estatus de vacunación contra el VPH 6, 11, 16, 18 [9]. La edad media al final del seguimiento fue de 20 años.

Tras varios ajustes según edad y estatus socioeconómico, etc., la incidencia de displasia moderada o severa (CIN2, CIN3) fue significativamente inferior entre las mujeres vacunadas, con un riesgo relativo estimado de 0,72 (IC 95%: 0,58 - 0,91).

Otros dos estudios epidemiológicos incluyeron únicamente chicas muy jóvenes. En Dinamarca, se comparó a unas 250.000 chicas vacunadas a los 12 años con unas 150.000 chicas no vacunadas [11]. El seguimiento tras la vacunación fue de entre uno y seis años, hasta una edad máxima de 18 años en la mayoría de los casos. Entre las chicas no vacunadas la incidencia de lesiones de alto grado (CIN2/3) fue mayor (4 por cada 10.000 frente a 2 por cada 10.000) pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Un estudio australiano de casos-controles para medir el impacto de la vacunación del VPH 6, 11, 16, 18 a los 4 años arrojó resultados similares al estudio danés en términos de displasia de alto grado [11].

¿Sin desplazamiento por otros genotipos del VPH?

La posible sustitución de los genotipos vacunales (VPH-16 y VPH-18) por otros genotipos altamente oncogénicos se estudió en Estados Unidos, dentro de la cohorte Nhanes (Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutricional, por sus siglas en inglés) que es representativa de la población nacional [12]. Los autores compararon los periodos 2003-2006 (antes de la introducción de la vacuna) y 2007-2010 (tras la introducción de la vacuna). Solo se observó una reducción relativa en la infección por el VPH en el grupo de 14 a 19 años que había recibido la vacuna [12]. En este grupo de edad, la reducción relativa de infecciones por el VPH entre los dos periodos fue del 50% para los genotipos 16 y 18 (IC 95%: 26% - 66%), y del 20% para todos los genotipos combinados (IC 95%: 5% - 34%). No se observó un aumento de las infecciones por genotipos del VPH altamente oncogénicos, ni siquiera entre las que recibieron la vacuna cuando eran sexualmente activas.

Un estudio australiano comparó las muestras obtenidas de mujeres entre 18 y 24 años incluidas en una red centinela entre los periodos 2005-2007 y 2010-2011 tras la introducción de la vacuna del VPH 16, 18. En general, la prevalencia de la infección por genotipos del VPH altamente oncogénicos se redujo a la mitad [13].

La metodología defectuosa de un estudio británico incluido dentro de un estudio de cribado sobre *Chlamydia* dificulta la interpretación de sus resultados (b).

En resumen: siguen las incertidumbres

A finales de 2014, el seguimiento a las mujeres adolescentes y jóvenes que han recibido la vacuna es demasiado corto para determinar el impacto sobre el cáncer cervical. La mayoría de las vacunadas no han alcanzado la edad de incidencia pico de

Beleén Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3) displasia de alto grado. Hay que esperar más años para obtener resultados concluyentes.

Por los mismos motivos, los datos del impacto sobre la displasia de alto grado siguen siendo escasos. Los pocos estudios epidemiológicos disponibles no cuestionan los resultados de los ensayos clínicos, que muestran un descenso aproximado del 40% en la incidencia de las lesiones cervicales de alto grado durante los años posteriores a la vacunación.

Las vacunas contra el VPH no parecen proteger contra los genotipos que no están incluidos en la vacuna. Los estudios más concluyentes no muestran sustitución del VPH-16 y VPH-18 por otros genotipos altamente oncogénicos, pero el seguimiento solo ha durado unos años.

A finales de 2014, había algunos datos nuevos sobre la eficacia de la vacuna en la prevención de la displasia de alto grado en mujeres jóvenes que aún no eran sexualmente activas. En el mejor de los casos, tienden a sugerir una eficacia preventiva parcial contra la displasia debido a los genotipos virales incluidos en la vacuna.

No hay signos particulares que cuestionen su seguridad en comparación con otras vacunas.

A pesar de su limitada evaluación, el cribado sigue siendo la piedra angular en la prevención del cáncer cervical en 2015.

Notas Prescrire

- a- En el ensayo Patricia, tras un seguimiento de 9,4 años a unas 400 chicas vacunadas con la vacuna del VPH 16, 18, se produjo una reducción significativa en las infecciones persistentes en todos los tipos de lesiones cervicales (ref. 15).
- b- En este estudio británico, las muestras de cérvix recogidas en varios centros entre 2010 y 2011 se compararon con las obtenidas en 2008, antes de la introducción de la vacuna. Los resultados se consideran débiles por un cambio en el método del ensayo entre los dos periodos y por diferencias significativas en las características de las mujeres evaluadas en los dos periodos (ref. 14). En el grupo de 16-18 años (tenía una tasa más elevada de vacunación), las tasas de infección por el VPH-16 y VPH-18 parecieron estables (ref. 14). Hubo diferencias muy acentuadas en la infección por *Chlamydia*, la distribución por edades, y el acceso a los servicios de cribado.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire.

1. Centers for Disease Control and Prevention "Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)" 29 agosto 2014. www.cdc.gov acceso 29 agosto 2014: 35 páginas.
2. Prescrire Rédaction "Vaccin papillomavirus: quelle efficacité. quels risques?" *Rev Prescrire* 2013; 33 (357): 552-556.
3. Prescrire Editorial Staff "Cervical cancer screening: organised screening to avoid unnecessary conisation" *Prescrire Int* 2010; 19 (108): 172-179.
4. Prescrire Editorial Staff "Human papillomavirus vaccine for genotypes 6.11.16.18-Gardasil" *Prescrire Int* 2007; 16 (89): 91-94.
5. Peto J et al. "Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort" *Br J Cancer* 2004; 91 (5): 942-953.
6. Institut national du cancer "Prévalence partielles à 5 ans des cancers chez la femme en France selon la classe d'âge en 2008" 19 septembre 2013. www.e-cancer.fr acceso 3 junio 2014: 1 página.

7. Prescrire Rédaction "vaccin papillomavirus 16,18-Cervarix". Cancer du col de l'utérus: 2^a vaccin, sans plus" *Rev Prescrire* 2008; 28 (292): 91-93 + (295): interior de la tapa.
8. Rana MM et al. "Understanding long-term protection of human papillomavirus vaccination against cervical carcinoma: cancer registry-based follow-up" *Int J Cancer* 2013; 132: 2833-2838.
9. Gertig DM et al. "Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study" *BMC Medicine* 2013; 11: 227, 12 páginas.
10. Baldur-Felskov B et al. "Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia nationwide follow-up of young Danish women" *JNCI* 2014; 106 (3): djt460: 7 páginas.
11. Crowe E et al "Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening program in Australia" *BMJ* 2014; 348: g1458: 10 páginas.

12. Markovitz LE et al. "Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among young women following HPV vaccine introduction in the United States, National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003-2010" *J Infect Dis* 2013; 208 (1) : 385-393.
13. Tabrizi SN et al. "Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program" *J Infect Dis* 2012; 206 (11): 1645-1651.
14. Mesher D et al. "Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England" *Vaccine* 2013; 32 (1): 26-32.
15. Naud PS et al. "Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination" *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10 (8): 1-16.

El estado de los sistemas de farmacovigilancia (*The State of Drug Safety Systems*)

Brian Overstreet

RxView Adverse Effects, 17 de julio de 2015

http://rxview.adverseevents.com/the-state-of-drug-safety-systems?utm_source=hs_email&utm_medium=email&utm_content=20828189&hsenc=p2ANqtz-8yAN-xqCHb3oCMs9ohVOD6_ITwMAPn9a3WeBppwCCCI0MfB-HUmdlSy63pXjpyjgG9PajZfcFBznop4OrmOlxRrycrg&hsmi=20828189

Traducido por salud y Fármacos

Durante las últimas semanas he escrito mucho acerca de nuestros esfuerzos para promover una política que integre mejor la información sobre eventos adversos en el proceso de toma de decisiones en salud [1]. Si bien la respuesta ha sido abrumadoramente positiva, también hemos recibido algunas preguntas y comentarios sobre el estado actual de la base de datos de eventos adversos - Sistema de notificación de la FDA de Eventos Adversos (FAERS, por sus siglas en inglés).

La mayoría de esas preguntas se pueden clasificar en dos categorías:

1. ¿Existe algún sistema de farmacovigilancia mejor o más actualizado?
2. ¿No tiene FAERS una serie de limitaciones y sesgos que dificulta el análisis de los datos?

¿Hay nuevos sistemas de vigilancia de la seguridad de los medicamentos? Sí. ¿Son mejores que FAERS? Rotundamente no.

Las agencias reguladoras de muchos países han gastado cientos de millones de dólares (incluyendo el proyecto Sentinel de la FDA a un costo de US\$150 millones +) en desarrollar sistemas activos de farmacovigilancia a través del análisis "a la carta" de bases de datos que contienen millones de historias clínicas electrónicas. Mientras que, en teoría, la utilización de grandes bases de datos parece prometedor, la realidad ha demostrado ser mucho más difícil.

A finales de mayo, la revista *Drug Safety* publicó a finales de mayo [2] un artículo preparado por el Instituto para Medicamentos Seguros (Institute for Safe Medications). Los autores encontraron que, "Los programas de investigación y los sistemas piloto creados para estudiar los efectos adversos de los medicamentos que tenían permiso de comercialización fueron, en gran medida, incapaces de proporcionar evidencia creíble de

efectos adversos nuevos, insospechados; y arrojaron resultados conflictivos y contradictorios cuando se trataba de confirmar daños conocidos. Entre los problemas principales se incluye la utilización de una terminología limitada, la escasez de estudios de validación, y la necesidad de nuevos estándares estadísticos para el manejo de datos tan complejos. De hecho, los autores afirman que, "Seis años después de que se iniciara la construcción de Sentinel, el sistema todavía no ha sido la principal fuente de datos para identificar un nuevo riesgo de un solo fármaco que sirviera para poder adoptar una medida reglamentaria significativa como la retirada del fármaco, la inclusión de una advertencia, una restricción o contraindicación".

Un futuro sistema de farmacovigilancia puede incluir el monitoreo de los medios sociales, de los términos utilizados en los motores de búsqueda en el Internet, y otras fuentes de información generada por los pacientes. Aunque todo esto pueda parecer prometedor, todavía está en su infancia y hoy no es una realidad [3]. Se desconoce, si un día, en el futuro, puede convertirse en algo tangible.

Todo esto significa que, en lo que se refiere a la vigilancia de la seguridad de los medicamentos una vez que han sido comercializados, FAERS ha sido, y seguirá siendo, el estándar de oro para los reguladores y la industria.

Sobre la segunda pregunta: las limitaciones y sesgos que pueden existir en FAERS. Si ha seguido nuestro blog ha visto que hemos trabajado mucho y publicado un buen número de artículos que ha sido revisado por pares para desacreditar esas nociones de limitaciones y sesgos. No voy a repetir todos esos hallazgos aquí, pero los invitamos a leer nuestros trabajos sobre el llamado Efecto Weber [4] y las Simulaciones de Informes en FAERS [5].

En su lugar, pensé que sería más útil echar un vistazo a la serie de datos FAERS que hemos procesado más recientemente para

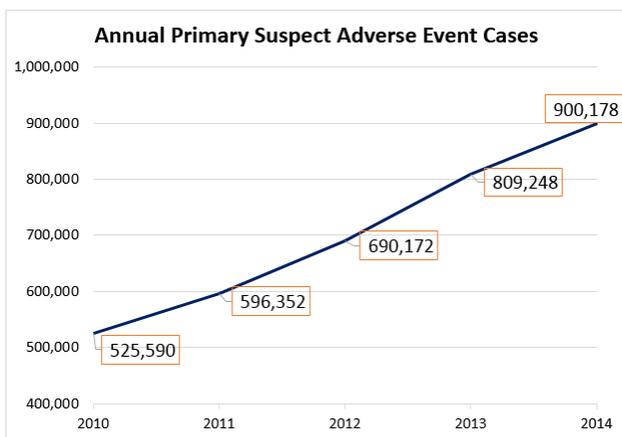
[Type text]

entender como ha crecido el valor de FAERS durante los últimos años.

La cantidad de informes que se presentan a FAERS aumenta rápidamente

El volumen de informes que llegan a FAERS ha aumentado significativamente en los últimos cinco años. Es evidente que nuestros esfuerzos, así como los de nuestros socios, de dar a conocer la importancia de aportar datos y de utilizar la información de FAERS ha jugado un papel en su crecimiento. Otros factores incluyen el hecho de que la FDA haya facilitado y acelerado el proceso para notificar los efectos adversos a FAERS y al mismo tiempo ha tomado medidas enérgicas contra las empresas farmacéuticas por no informar. A veces, mejorar lo que uno tiene, en lugar de recrear el sistema (Sentinel) es la solución más conveniente y costo-efectiva.

En los últimos cinco años, el número de informes de eventos sospechosos de ser efectos adversos a medicamentos ha aumentado en un 71%, pasando de 525.000 en 2010 a 900.000 en 2014.



El problema de subregistro en FAERS se ha reducido

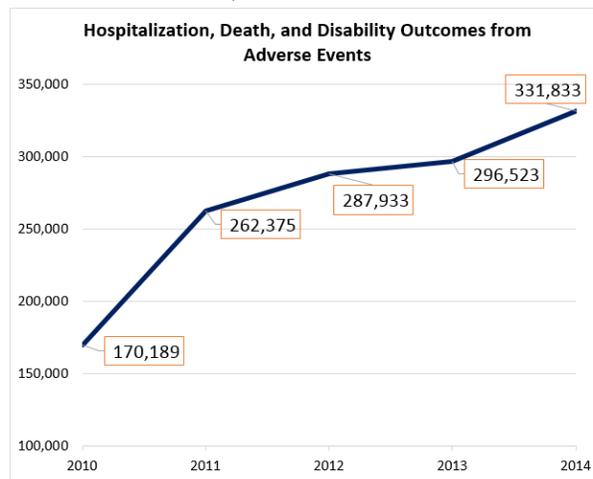
Una de las preocupaciones persistentes acerca de los datos de FAERS es la cuestión del subregistro. FAERS no registra cada evento adverso grave que se produce en un paciente que toma un medicamento recetado. Sin embargo, la estadística más ampliamente utilizada como tasa de subregistro es ahora claramente obsoleta. Un informe de la Government Accountability Office (GAO) de EE UU publicado en 2000 [6] afirmaba que no se notificaban el 90% de los eventos adversos graves a AERS (el sistema predecesor FAERS). Para ponerlo en contexto, ese año sólo se reportaron a AERS 153.000 casos de sospecha principal (que equivale al 17% del total de informes de 2014).

Si bien es difícil calcular con precisión la actual tasa de subregistro, creemos que ahora es más correcto asumir que el 90% es una gran exageración. Los datos de IMS revelan que en el mismo período de 2010 a 2014 las ventas de medicamentos en EE UU aumentaron en un 19%, lo que significa que la tasa de notificación de eventos adversos en FAERS ha superado con mucho el crecimiento de las ventas de medicamentos recetados. Sin importar cuál sea la tasa, FAERS cuenta con la mayor base de datos de eventos adversos post-comercialización que existe en el mercado.

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)

La notificación de los efectos adversos más graves está aumentando aún más rápidamente

Al mismo tiempo, el número de notificaciones de eventos adversos probablemente atribuibles a medicamentos que han tenido las consecuencias más graves (hospitalizaciones, muertes y discapacidad) se ha incrementado aún más rápidamente. En 2010, los casos ascendieron a 170.000 y en 2014 habían aumentado a 331.000, un incremento de casi 95%.



Esto es especialmente importante, ya que los eventos adversos que tienen consecuencias más graves son los que representan el mayor costo para el sistema de salud. AHRQ [7] y el CDC [8] estiman que el coste medio de una hospitalización por evento adverso es US\$10,033, el coste promedio de una muerte adverso es \$23,017, y el coste promedio de una discapacidad de un evento adverso en \$ 11.471.

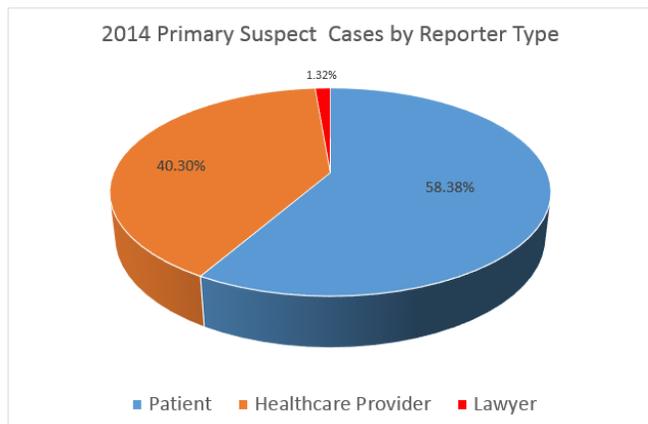
Entonces, en total, los efectos adversos más graves asociados en 2014 a medicamentos específicos con el nivel más alto posible de causalidad cuestan al sistema de salud US\$4.500 millones. Y recuerde que esto es sólo lo que se ha informado. Esto debe ajustarse a lo que se considere una tasa de subregistro razonable (¡no el 90%!).

Las influencias y la estimulación de notificaciones a FAERS siguen siendo marginales

Es interesante echar un vistazo a las estadísticas de 2014 que muestran claramente la poca influencia que las notificaciones de terceros--potencialmente sesgados--tienen en la estadística de casos de sospecha primaria. Como en 2014 fueron los proveedores de servicios de salud y los pacientes los que enviaron el 99% de los informes, es justo decir que no hay influencia de los litigios en estos datos. Y el beneficio de FAERS es que solicitan información sobre el tipo de informante, a diferencia de las búsquedas en Internet que no son capaces de distinguir la información de calidad de la que no la tiene.

¿Qué se puede esperar en el 2015?

En resumen, más de lo mismo. Las notificaciones a FAERS seguirán superando al crecimiento del uso de medicamentos recetados, por lo tanto disminuirá aún más el problema de subregistro y se fortalecerá el valor total del conjunto de datos. La notificación de los eventos adversos más graves seguirá siendo la fuente principal de crecimiento de la información, y la influencia de los abogados y terceros ajenos seguirá siendo prácticamente nula.



Independientemente de los detractores y de las exageraciones de la industria respecto a futuros esfuerzos, la promesa de Sentinel, etc. FAERS es, sin nada que le pueda hacer la competencia, el activo más valioso que tenemos en este país para vigilar la seguridad de los medicamentos de venta con receta después de su comercialización. La mejoras en los informes de FAERS y su "colección de datos continúa siendo la forma más rápida y económica de monitorear la seguridad de la población estadounidense que tiene cada día un consumo mayor de medicamentos recetados.

Al obtener con éxito los datos disponibles en FAERS y posteriormente desarrollar herramientas analíticas poderosas que contrasten el verdadero costo total de un medicamento frente a otro, así como al cuestionar una amplia variedad de problemas de seguridad que se habían pasado por alto, AdverseEvents ha avanzado mucho en presentar estos datos a los financiadores, proveedores y compañías farmacéuticas, quienes ahora están utilizando esta información para ayudar a decidir los medicamentos que se deben incluir en los formularios, hacer proyecciones de costos y emitir alertas de seguridad.

Pero hay mucho más que se puede hacer. Para integrar mejor lo que se aprende al analizar este tesoro de información en nuestro sistema de salud, necesitamos que FAERS se utilice cada día más. Ningún hospital, médico, farmacéutico, asegurador o sistema de salud debe prescribir o aprobar un medicamento sin conocer el verdadero perfil de seguridad de ese medicamento específico comparado con otros. Y ningún medicamento debe ser prescrito o aprobado sin que el paciente conozca su perfil de

La sobreutilización y los problemas de seguridad ensombrecen el ascenso de Advair a antiasmático de grandes ventas.

(Overuse, Safety Questions Cloud Advair's Ascent to Asthma Blockbuster)

Jeff Gerth

ProPublica y Daily Beast, 19 de mayo de 2015

<http://www.propublica.org/article/overuse-safety-questions-cloud-advair-ascent-to-asthma-blockbuster>
<http://www.thedailybeast.com/articles/2015/05/19/is-advair-the-ultra-popular-asthma-drug-really-safe.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Millones de estadounidenses utilizan el inhalador púrpura de GlaxoSmithKline. Sin embargo, 15 años después de los reguladores aprobaran la droga, persiste la incertidumbre sobre si Advair conlleva un mayor riesgo de muerte por asma.

Advair es uno de los medicamentos de mayores ventas en la historia de los medicamentos. Desde su aprobación en EE UU en

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3) seguridad y los costos asociados con la toma de un medicamento versus otro.

La eficacia y la seguridad del fármaco van de la mano para garantizar el bienestar general de la población estadounidense. Saber si los efectos secundarios de un medicamento pueden causar hospitalización es tan importante como saber si se pueden solucionar los síntomas originales. Como defensor de seguridad de los medicamentos, usted puede desempeñar un papel asegurándose de que todos los aspectos de seguridad de los medicamentos recetados son tomados en consideración antes de su prescripción. Deje que oigan su voz tomando el simple paso de pedir a CMS que fortalezca el plan de cobertura de medicamentos del programa de Medicaid en su modalidad de "sistemas de atención médica administrada" haciendo que las revisiones periódicas de los datos FAERS sean un componente del esfuerzo por mejorar la seguridad del paciente y reducir los costos para el sistema. Cuantos más datos y más análisis, más seguro será el mercado de los medicamentos de venta con receta.

Referencias

- Brian Overstreet. It is time for a change, 18 de junio de 2015. . <http://rxview.adverseevents.com/it-is-time-for-a-change>
- Moore T, Furberg Electronic Health Data for Postmarket Surveillance: A Vision Not Realized. *Drug Safety* 2015; 38 (7): 601-610 <http://link.springer.com/article/10.1007/s40264-015-0305-9>
- Tozzi J, Bass D. Your Google searches could help the FDA find drug side effects. *Bloomber News*, 15 de Julio de 2015 <http://www.bloomber.com/news/articles/2015-07-15/your-google-searches-could-help-the-fda-find-drug-side-effects>
- The Weber Effect and FAERS: Analysis of Sixty-Two Drugs Approved from 2006 – 2010. *Adverse Events*, http://info.adverseevents.com/weber-effect?source=homepage&utm_medium=web
- Stimulated Reporting: The Impact of US Food and Drug Administration-Issued Alerts on the Adverse Event Reporting System (FAERS). *Adverse Events* http://info.adverseevents.com/stimulated-reporting?source=homepage&utm_medium=web
- GAO. Adverse Events. A substantial problem but magnitude uncertain. *GAO/T-HEHS-00-53*. Febrero de 2000. <http://www.gao.gov/new.items/00053t.pdf>
- Torio CM, Andrews RM. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011 AHRQ. August 2013 <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb160.pdf>
- CDC. Disability and Health. Data and Statistics. <http://www.cdc.gov/ncbddd/disabilityandhealth/economic-data.html>

2000 ha generado más de US\$80.000 millones en ventas para su fabricante, GlaxoSmithKline. Este inhalador púrpura, Advair, ha ayudado a legiones de asmáticos a controlar sus síntomas.

Pero una investigación federal reciente sugiere que un porcentaje significativo de pacientes con asma utiliza Advair de forma inapropiada, lo que tal como su etiqueta describe acarrea un

[Type text]

mayor "riesgo de muerte relacionada con el asma" debido a uno de sus dos ingredientes.

La preocupación sobre ese ingrediente - salmeterol – se generó a partir de un estudio realizado en 1993, cuyos resultados más preocupantes se dieron a conocer a principios de 2003. Sin embargo, la FDA dejó pasar siete años adicionales antes de exigir que Glaxo y los fabricantes de medicamentos similares a Advair iniciaran estudios de tamaño suficiente para evaluar sus riesgos.

Los resultados no estarán disponibles hasta 2017. Mientras tanto, millones de pacientes que consumen estos medicamentos – siendo Advair el producto más vendido de esa clase - siguen expuestos a riesgos.

Parte de la historia de Advair ya es conocida [1], pero una revisión realizada por ProPublica de documentos previamente no disponibles o que se habían pasado por alto, muestra que los guardianes tradicionales de la seguridad de los medicamentos en EE UU - fabricantes, reguladores, médicos y tribunales – han fracasado repetidamente en sus intentos de detener el mal uso de Advair o en divulgar sus secretos.

Antes de que Advair fuera aprobado, un científico de Glaxo dijo a la FDA que no era apropiado para los pacientes con asma leve. La agencia estuvo de acuerdo, señala un documento de Glaxo, pero para que la etiqueta/ficha técnica del medicamento incluyera esa información se necesitaron cinco años.

Cuando un puñado de agencias estatales de Medicaid quiso limitar el acceso a Advair, por estar preocupados por su mala utilización, Glaxo cabildó agresivamente para detener lo que internamente se consideró que era una "plaga" de esas políticas [2].

Glaxo se ha enfrentado a decenas de demandas y reclamaciones de familiares de personas que han muerto mientras tomaban Advair, resolviendo algunos casos en forma extrajudicial y sigilosa para evitar la divulgación de documentos comprometedores.

A pesar de todo, la máquina de marketing Advair de Glaxo, instigada por el gran apoyo prestado por médicos y pacientes, ha seguido registrando grandes ventas.

En 2012, Glaxo pagó US\$700 millones para resolver denuncias civiles en una corte federal en las que se alegaba que la promoción ilegal de Advair había contribuido a que con frecuencia se mal utilizara el medicamento, pero el año pasado los reguladores informaron de que su excesiva utilización seguía siendo un problema, incluso después de que en 2010 se distribuyeran advertencias urgentes a los médicos y pacientes.

Glaxo negó enérgicamente las falsas afirmaciones sobre marketing interpuestas por el Departamento de Justicia [3]. La compañía con sede en Gran Bretaña dijo que había cambiado sus prácticas: había eliminado algunos pagos a médicos y los objetivos de ventas para los visitantes médicos. Glaxo dijo en un comunicado que sus políticas de marketing, de Advair y otros medicamentos, siempre han requerido que la empresa se adhiera a las reglas de la FDA.

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)

La compañía dijo que Advair es seguro cuando se utiliza correctamente, y que docenas de estudios han mostrado que tiene un "perfil de seguridad positivo" y es superior a otros tratamientos para el asma. No se han registrado muertes por asma en más de 15 años de ensayos con Advair que han involucrado a 30.000 pacientes, dijo Glaxo.

"Estamos orgullosos de ser pioneros en investigación y el desarrollo en el área de neumología, y de haber ayudado a millones de pacientes con asma", dijo la compañía, agregando que los pacientes podrían verse perjudicados si al poner demasiado énfasis en el riesgo dejaban de utilizar Advair.

La FDA dijo en un comunicado que Advair "fue aprobado hace más de una década, basándose en evidencia que apoyaba su seguridad y eficacia". La agencia dijo que, aunque más adelante se han tenido que incluir advertencias y se han tenido que hacer nuevos ensayos, sigue creyendo que los beneficios de Advair y otros medicamentos similares son sustanciales.

Unas 3.500 personas mueren anualmente por asma en EE UU [4]. Aunque ninguna muerte se ha vinculado a Advair, en 2003 Glaxo interrumpió anticipadamente un estudio con salmeterol tras la muerte de 13 pacientes.

Un científico de la FDA más tarde resumió los resultados: una muerte adicional por asma por cada 1300 usuarios de salmeterol. Un epidemiólogo prominente de la FDA, el Dr. David Graham, incluso pidió que se prohibiera el uso de Advair y medicamentos similares para el tratamiento de asma, calificando a su uso continuado un "experimento natural" [5].

Pero Graham estaba en clara minoría; otros de la agencia dijeron que los beneficios de Advair superaban los riesgos, los cuales podían ser controlados.

Esa fue también la opinión predominante entre los especialistas en asma y los investigadores - aunque algunos se distanciaron de la manada. Entre ellos el Dr. Fernando Martínez, prolífico investigador del asma, que dirige un centro de excelencia sobre problemas respiratorios en la Universidad de Arizona.

Martínez ayudó y lideró el esfuerzo para que la FDA exigiera la realización de ensayos clínicos de gran tamaño con Advair y medicamentos similares. Su centro trata a miles de pacientes, y de joven veía a su madre sufrir de asma.

Martínez consideró que Advair era apropiado para muchos pacientes. Pero también estaba preocupado por las consecuencias de su sobre-utilización y sintió la necesidad de hablar.

Sin los resultados de los ensayos de seguridad en curso, dijo en una entrevista: "Usted está poniendo en riesgo a personas que ni siquiera necesitan el medicamento".

Una etiqueta 'muy exitosa'

El asma es una de las enfermedades crónicas más comunes en el mundo, afecta a unos 25 millones de estadounidenses, incluyendo siete millones de niños. Provoca que las vías respiratorias de quienes la padecen se estrechen y se inflamen,

[Type text]

dificultando la respiración y provocando episodios de sibilancias, jadeo y noches de insomnio.

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), algunos pacientes, alrededor del 35%, sólo tienen síntomas intermitentemente. Las personas con asma persistente pueden diagnosticarse con asma leve, moderada o grave.

No hay cura. En general, las muertes por asma son relativamente raras. Según el CDC, entre 2001 y 2009 fueron disminuyendo pero posteriormente volvieron a aumentar. En EE UU, más de 400.000 personas son hospitalizadas anualmente por ataques agudos.

Asma y Advair

El asma es una enfermedad crónica en la que las vías respiratorias se inflaman y se estrechan, provocando dificultad para respirar, tos y sibilancias. Los ataques agudos de asma pueden requerir hospitalización. La causa se desconoce, pero las alergias, infecciones pulmonares durante la infancia y la genética pueden contribuir.

Los riesgos

El salmeterol pertenece a una clase de medicamentos llamados beta-agonistas de acción prolongada, o ABAP, que se ha demostrado que aumentan el riesgo de muerte relacionada con el asma. Se están realizando estudios para determinar mejor el tipo de pacientes más afectados y si los medicamentos combinados, como Advair, tienen el mismo riesgo.

Mal uso: Los estudios han demostrado que muchos pacientes en tratamiento con Advair y otros ABAP los utilizan mal desde que comienzan el tratamiento, es decir, cuando los síntomas son leves e intermitentes o cuando un corticosteroide podría controlar su enfermedad.

Antes de que se comercializara Advair, los pacientes a menudo tenían que hacer malabares con más de un medicamento para mantener sus síntomas bajo control. Los estudios demuestran que muchos enfermos de asma no seguían las recomendaciones de sus médicos y estaban infratratados.

Advair fue diseñado para hacer frente a estos problemas. Combinó dos ingredientes establecidos en un solo inhalador: un corticosteroide para reducir la inflamación y salmeterol para abrir las vías respiratorias.

Antes de ser aprobados por la agencia reguladora, los dos componentes principales de Advair habían sido independientemente testados en ensayos clínicos para demostrar su seguridad y eficacia. Sin embargo, se cuestionó la seguridad de salmeterol, perteneciente a una clase de medicamentos para el asma llamados beta-agonistas de acción prolongada o ABAP.

Un estudio de 1993 encontró que en el Reino Unido los pacientes tratados únicamente con salmeterol de Glaxo [6], Serevent, tuvieron una mayor tasa de mortalidad por asma, aunque el resultado no fue estadísticamente significativo. La FDA aprobó Serevent, pero cuando más tarde surgieron los informes de muertes por asma, Glaxo comenzó un estudio de seguridad a gran escala.

En 1999, cuando se evaluó si Advair podía comercializarse, el estudio de seguridad aún estaba en curso. Glaxo presentó los resultados de ensayos, con muestras pequeñas, mostrando la eficacia de su fármaco en combinación y la ausencia de efectos adversos graves.

La FDA también tuvo que considerar qué pacientes debían recibir el fármaco, y la forma de describir a este grupo de población de forma apropiada en la sección "uso" de la etiqueta/ficha técnica de Advair. En 1999, la FDA convocó una reunión de expertos para obtener recomendaciones sobre el redactado de la etiqueta/ficha técnica y otros asuntos. Para los que sólo tienen "asma leve", controlada con un solo

medicamento, la "terapia combinada sería inapropiada" dijo el Dr. Tushar Shah durante la sesión, quién entonces era director de la investigación clínica respiratoria de Glaxo.

Sin embargo, el lenguaje propuesto por Glaxo para la etiqueta de Advair no era tan directo - no descartó específicamente a los pacientes con asma leve. En particular, para los médicos de familia y otros que no son especialistas, ofreció "una declaración bastante vaga", observó el Dr. Michael Niederman, jefe de neumología en Winthrop-University Hospital, en Mineola, Nueva York.

El Dr. Robert Meyer, entonces director de la división de neumología de la FDA, estuvo de acuerdo con Niederman pero otros argumentaron que los médicos necesitan flexibilidad. Meyer advirtió que no le correspondía a la FDA "tácitamente aprobar o restringir la práctica de la medicina". Dijo que la FDA esperaba trabajar con Glaxo "para quizás definir mejor la población" de pacientes que se podrían beneficiar del tratamiento con Advair.

Cuando la FDA concluyó la revisión médica en enero de 2000, su autor escribió que la FDA revisaría el inserto de Advair para "aclarar" el asunto.

Ese agosto, la FDA aprobó Advair como generalmente seguro y eficaz. Pero la sección "uso" de la etiqueta simplemente decía que Advair es útil para el "tratamiento de mantenimiento del asma en pacientes de 12 años de edad y mayores".

Los funcionarios de Glaxo eran conscientes de que la "FDA no estaba cómoda con que Advair se utilizara o promoviera para el tratamiento de la enfermedad leve", según una nota de la empresa escrita la víspera de la decisión de la FDA [7].

El que se permita utilizar una expresión que sugiere amplio "uso", dice la nota, "Es claramente un resultado muy exitoso" [8].

'Podemos convertir a algunos en millonarios'

[Type text]

En un día de abril de 2001, más de 2000 vendedores Glaxo acudieron al hotel Las Vegas en París para participar en eventos relacionados con el lanzamiento de Advair. Los focos se arremolinaban y la habitación aparecía de color púrpura, haciendo conjunto con una réplica gigante del medicamento inhalador.

Jim Daly, el gerente de Glaxo apodado "Mr. Advair", subió al escenario luciendo una corbata de lazo color púrpura. "Hay gente en esta sala que van a ganar una suma importante de dinero vendiendo Advair", dijo a la multitud que lo vitoreaba.

Los 50 vendedores que persuadieron a los médicos para prescribir más Advair obtendrían un bono de 10.000 dólares además de ventajosas comisiones. "Creo que podemos convertir a algunos en millonarios", declaró el entonces presidente de operaciones farmacéuticas de Glaxo, David Stout.

Stan Hull, vicepresidente senior de la compañía en ese momento, retóricamente preguntó a la multitud: "¿Qué paciente no debe recibir Advair?"

De acuerdo con el lenguaje utilizado en la sección "uso" de la etiqueta, prácticamente todos los asmáticos mayores de 12 años eran clientes potenciales de Advair. Sin embargo, las guías de tratamiento solían decir que los pacientes con asma leve o intermitente debían iniciar tratamiento con otros fármacos, como Flovent de Glaxo, que contiene el mismo esteroide que Advair.

Glaxo tenía un fuerte incentivo para preferir que los pacientes utilizaran su nuevo fármaco - Advair era mucho más caro. (En la actualidad, puede costar más de \$300 al mes, aproximadamente un 50% más que Flovent)

A pesar de su más alto precio, Advair se ganó a los médicos y pacientes casi de inmediato, superando incluso las ambiciosas metas de ventas que se fijaron en Las Vegas. Solo durante el primer año se dispensaron unos 10 millones de recetas. En 2002, Advair acumuló US\$1,400 millones en ventas.

Una de esas primeras recetas fue para Lisa Wade, una estudiante de atletismo de secundaria que vivía en la localidad rural de Leesport, Pennsylvania

Entre los síntomas de Lisa se incluían varios ataques graves de asma al año - "No tan malos", según su padre, Jeff, quien manejaba los ordenadores en un banco.

"Lo atractivo [del medicamento] era su fácil administración", dijo su madre, Mary Kay, una enfermera de la sala de emergencias.

Varios meses después de que Lisa hubiera empezado el tratamiento con Advair, sus síntomas permanecían estables. Pero a partir de la primavera de 2002, sus ataques de asma aumentaron en intensidad y frecuencia, asustando a su familia.

La noche del 17 de septiembre, Lisa estaba sola en casa, llenando una solicitud para la universidad en su computadora cuando sufrió un ataque grave. Se las arregló para llamar al 911 antes de desvanecerse. La ambulancia tardó sólo cuatro minutos en llegar, pero Lisa no pudo ser reanimada.

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)

Mary Kay estaba de guardia en la sala de emergencias cuando trajeron a su hija. Justo después de la medianoche, los médicos pronunciaron la muerte de Lisa. Habían pasado tres semanas desde su cumpleaños número 17.

En su dolor, los Wade se dedicaron a investigar Advair. Estimulada por un noticiero, Mary Kay se enteró de la existencia de estudios que relacionaban el salmeterol con un mayor riesgo de muerte. Llamó a la FDA, que recoge informes sobre reacciones adversas de tipo medicamentoso, para explicar lo que pasó con Lisa, diciendo que sabía de unas 12 muertes similares.

"El tipo me dijo: 'Creo que su hija se ha convertido en la número 13'", recordó Mary Kay.

Los Wade demandaron a Glaxo por homicidio culposo en el tribunal de primera instancia de Filadelfia. La empresa negó su responsabilidad.

Como parte del litigio, el cuerpo de Lisa fue exhumado y se hizo una autopsia, pero no fue suficiente para establecer con certeza la causa de muerte. El informe de un patólogo forense concluyó que Lisa murió de "arritmia cardíaca e insuficiencia cardíaca aguda por complicaciones de asma bronquial o su tratamiento".

En una declaración a ProPublica, Glaxo dijo, "Tenemos prohibido hablar sobre pacientes específicos, el estado de su enfermedad asmática, el uso de medicamentos recetados, y otra serie de factores críticos que pueden ser útiles para hacer una evaluación de causalidad médica y otras alternativas de causalidad médica".

El caso Wade se resolvió extrajudicialmente y de forma confidencial.

Una llamada a aclarar las dudas sobre el exceso de muertes
Mientras los Wade buscaban respuestas acerca de su hija, la comunidad del asma recibió una sacudida. Glaxo detuvo su ensayo de seguridad de salmeterol antes de lo esperado.

Iniciado en 1996, el estudio era conocido por el acrónimo de SMART y se había convertido en el ensayo más grande del medicamento contra el asma, incluía a 26.000 pacientes. Pero cuando saltaron las alertas por la muerte de 13 pacientes tratados con salmeterol, la junta de seguridad del estudio recomendó que o bien se inscribiera a más pacientes o se cerrase.

En enero de 2003, Glaxo cerró el estudio y notificó a los proveedores de servicios de salud y al público sobre sus resultados: La tasa de muerte relacionada con el asma entre los pacientes tratados con salmeterol fue cuatro veces superior a la de los pacientes tratados con un placebo.

Para el investigador de Arizona, Martínez, la terminación anticipada de SMART fue como si le hubiera caído un "rayo". Había empezado siendo un admirador de Advair, "feliz con el medicamento", como él decía. Si bien Martínez todavía creía que Advair era la mejor opción para algunos pacientes, le preocupaba el riesgo del salmeterol.

[Type text]

Para agravar el problema, el análisis inicial que hizo Glaxo de los resultados de SMART presentaba números que aparentaban ser mejores de lo que eran [9].

Sin decirle nada a la FDA, la compañía incluyó resultados que se produjeron hasta seis meses después de que se clausurara el estudio. Con esto lograron que aumentase el número de muertes por asma entre los pacientes tratados con placebos, reduciéndose la brecha con los tratados con salmeterol.

La FDA se dio cuenta y Glaxo tuvo que volver a presentar sus resultados. La agencia etiquetó el análisis inicial como "artificial".

En una declaración sobre el asunto, la compañía dijo que "comunicó activamente los resultados a los organismos reguladores y a otras partes interesadas, y que la información se hizo pública con prontitud".

En cuestión de meses, la FDA aprobó nuevas advertencias para las etiquetas de todos los medicamentos ABAP, incluyendo Advair.

A principios de 2005, el estudio SMART seguía siendo ampliamente debatido en la comunidad del asma. La FDA invitó a Martínez y otros expertos para ayudar a decidir los pasos siguientes.

En conversaciones privadas con la FDA, Glaxo había argumentado que el ingrediente esteroide de Advair mejoraba el riesgo del salmeterol. La agencia había rechazado esa afirmación porque no tenía evidencia que se había probado.

Ese julio, la agencia convocó a su Comité Asesor de Medicamentos para Neumología y Alergias para hablar sobre la necesidad de incluir advertencias adicionales. A medida que se desarrollaba el debate, un panelista - David A. Schoenfeld, profesor de medicina y estadística de Harvard - calculó el riesgo de muerte para los usuarios de salmeterol, utilizando los datos de SMART. Determinó que equivalía a una muerte adicional por cada 700 pacientes con un año de exposición [10].

La cifra alarmó a los miembros del equipo de Glaxo, les preocupaba que la estimación "pudiera divulgarse sin las advertencias apropiadas" y hacer un "flaco favor para los pacientes". La compañía citó estudios en los que no "se detectó un riesgo atribuible de ese tipo".

Una presentadora de la empresa, la doctora Katherine Knobil, dijo que el número de muertes durante SMART era demasiado pequeño para poder tener "una explicación clara de los resultados."

Martínez reconoció la teoría de Glaxo de que el ingrediente esteroide de Advair podía compensar el riesgo de salmeterol, pero dijo que SMART no fue diseñado para responder esa pregunta. "No creo que los datos, tal como lo veo hoy, permitan decir que los esteroides reducen el riesgo", dijo al grupo [11].

En cambio, Martínez sospechaba que medicamentos como salmeterol podrían estar fracasando en un pequeño grupo de pacientes, incluyendo aquellos con variaciones genéticas raras.

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)

Para esa población "la principal expresión de la enfermedad son los ataques graves que estos medicamentos no solo no pueden controlar sino que los pueden empeorar", dijo [12].

Martínez salió convencido de que la respuesta era más investigación - y que los fabricantes de medicamentos debían analizar los datos con mayor profundidad.

Ese diciembre, Martínez tomó la inusual medida de publicar un ensayo en el *New England Journal of Medicine*. "Hasta que los fabricantes de estos medicamentos realicen los estudios necesarios para aclarar las dudas", escribió Martínez, la seguridad de los medicamentos como Advair "seguirá siendo incierta" [13].

Los médicos no van a escuchar 'a la FDA

La FDA no ordenó estudios. Pero un mes antes de que se publicara el artículo de Martínez, la agencia volvió a revisar la etiqueta de Advair que había sido redactada utilizando términos amplios.

A finales de 2005, el regulador exigió la utilización de un lenguaje diferente en la sección "uso", donde se dijera que "los médicos sólo deben recetar" el fármaco a los pacientes cuyo asma no haya podido ser controlado con los inhaladores como Flovent, o cuyo asma "claramente justifica" el uso de más de un medicamento.

Públicamente, los ejecutivos de Glaxo se encogieron de hombros. Aunque los fabricantes no pueden promocionar medicamentos para uso fuera de etiqueta, los médicos son libres de prescribir como mejor les parezca.

La etiqueta revisada "no va a tener un gran impacto" en las ventas del medicamento de grandes ventas de Glaxo, dijo el CEO Jean-Pierre Garnier a los analistas de Wall Street en enero de 2006. Los médicos, dijo, "no van a escuchar la FDA."

Los ejecutivos de Glaxo no fueron tan optimistas.

Según los documentos del Departamento de Justicia que fueron desprecintados a petición de ProPublica, para aumentar las ventas de Advair, los visitadores médicos se habían concentrado en los médicos con un "elevado volumen de pacientes de Medicaid". Los documentos incluso muestran como un alto ejecutivo de la compañía se había jactado de los resultados en una reunión informativa para los inversores.

Cuando la FDA recomendó los cambios a la etiqueta, los funcionarios de Medicaid del estado de Arkansas intentaron limitar el acceso al medicamento. Un análisis realizado por epidemiólogos del estado confirmó que la mayoría de los pacientes de Medicaid con casos leves de asma estaban recibiendo Advair, a pesar de que las guías de tratamiento lo desaconsejaban [14].

"Las personas estaban siendo tratadas con el medicamento más caro, la combinación más arriesgada, utilizando el medicamento reservado para los casos más complicados, sin evidencia de que lo necesitaran", dijo el doctor Mark Helm, director del estudio en Arkansas.

[Type text]

El programa de Medicaid de Arkansas comenzó a exigir a los médicos que antes de prescribir Advair obtuvieran una autorización. Helm dijo que el cambio redujo drásticamente el número de recetas sin que se detectaran consecuencias adversas para la salud de los pacientes. Pero cuando Helm y sus colegas comenzaron a compartir su enfoque con los funcionarios de Medicaid de otros estados, Glaxo lanzó una contraofensiva para asegurarse de que lo ocurrido en Arkansas se quedaba en Arkansas.

Cuando Ohio propuso restricciones, un cabildero de compañía reportó el testimonio de un médico que las calificaba como una "carga innecesaria" que sería "peligrosa para los pacientes", según muestra una cadena de correos electrónicos de abril de 2007 [15].

Finalmente Ohio optó por imponer límites, pero la oposición de la empresa hizo que se alargase el debate durante un período adicional de tres meses. El retraso fue suficientemente valioso para Glaxo, y sus ejecutivos nominaron a los involucrados para recibir los premios Spirit "Spirit Awards", según uno de los mensajes de correo electrónico de la empresa [15].

Unos años después, sólo ocho estados habían restringido la prescripción de Advair en el programa de Medicaid.

En respuesta a las preguntas sobre el cabildeo, Glaxo dijo en un comunicado que ha trabajado con muchos estados para "garantizar la disponibilidad" de los medicamentos, incluyendo Advair, y que no está de acuerdo con los esfuerzos que "niegan el tratamiento a pacientes apropiados según las recomendaciones de las guías nacionales".

En los tribunales, una lucha por la divulgación

Glaxo se defendió de una amenaza. Ahora sus abogados tenían que lidiar con otra: Se había ido acumulando una pila creciente de demandas contra la compañía, culpando a Advair de muertes o daños por ataques de asma graves.

En el verano de 2006, un caso en un área rural de Alabama tomó mayor relevancia cuando abogados de los demandantes presionaron para que se divulgara el alijo de documentos internos de Glaxo sobre Advair. El demandante era un conductor de camión de Alabama llamado Earl Faulk, quien sostuvo que la muerte de su hijo de 20 años, Marcus, estaba vinculada al uso de Advair y Serevent.

Los abogados de la empresa resistieron la solicitud de documentos de Faulk, diciendo que Glaxo ya había divulgado más de un millón de páginas. Los documentos adicionales incluían comunicaciones privadas entre la empresa y sus abogados, y no deberían ser entregados, argumentaron.

La decisión recayó sobre Christina Crow, una abogada contratada como experta especial por el juez que presidía el caso.

Crow cuestionó la afirmación de Glaxo de que el intercambio de información entre abogado y cliente fuese privilegiado. Los documentos "no eran sobre solicitudes de consejo", dijo en una entrevista. "Parecían estar copiando a un abogado simplemente para poder invocar el privilegio".

Beletrín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)
Crow ordenó a la empresa que entregara más de 100 documentos. Sin embargo, antes de que los registros pudieran cambiar de mano, Glaxo y Faulk- resolvieron el caso de forma confidencial.

Otros casos también terminaron abruptamente cuando los abogados intentaron obtener los mismos documentos, según la abogada de un demandante, Lynn Seithel. Ex legisladora republicana de Carolina del Sur, Seithel, estima que "trabajó en alrededor de 250 casos" que involucraban a Advair. De acuerdo a los registros, ninguno fue a juicio.

Al igual que en la demanda de Wade, Glaxo negó tener responsabilidad y dijo que no podía comentar sobre los casos o su resolución.

Crow puede ser la única persona, a excepción de Glaxo o sus abogados, que ha visto los documentos que Faulk buscaba. "Aprendí mucho sobre el asma y Advair", dijo Crow. Si bien tiene prohibido revelar lo que dicen, Crow dijo sentirse aliviada porque los miembros de su familia "no tienen la enfermedad ni toman la medicina."

'¿Cómo podemos justificar que millones de pacientes se expongan al riesgo?'

Los acuerdos legales mantienen algunos de los secretos de Advair fuera del escrutinio público, pero no aminoran el debate sobre su seguridad.

En diciembre de 2008, cuando los científicos de la FDA tuvieron posiciones encontradas sobre si Advair debía seguir siendo autorizado para tratar el asma, la disputa saltó a la esfera pública. La agencia se negó a permitir que los funcionarios fueran entrevistados.

Martínez estuvo presente cuando la FDA convocó a tres grupos de asesores diferentes para discutir lo que se debía hacer con los beta-agonistas de acción prolongada, como salmeterol, el ingrediente de Advair vinculado a las muertes por asma.

Advair, con más de tres millones de usuarios asmáticos, era el medicamento más vendido entre todas las combinaciones con ABAPs. Estos medicamentos también se utilizan para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pero no se ha demostrado un aumento del riesgo de mortalidad para los pacientes con EPOC.

El Dr. Andrew Mosholder, de la FDA, relató los resultados del estudio SMART que Glaxo había cerrado cinco años antes: El salmeterol se relacionó con una muerte adicional por asma por cada 1.300 pacientes en un ensayo de 28 semanas [25]. Expresado en términos de un año completo, el equivalente a la estimación de uno de cada 700 que Schoenfeld, de Harvard, había citado en 2005.

Graham, que forma parte de equipo de vigilancia y epidemiología, con Mosholder y otros dijeron que no había evidencia de que los riesgos de Advair no fueran tan altos o peores. Hablando sobre su agencia, dijo que la FDA debería haber ordenado a Glaxo que hiciera un ensayo de seguridad de gran tamaño "Hace muchos, muchos años." La empresa "aparentemente no se prestó" para hacerlo, anotó.

El ascenso de Advair

1993: Un estudio en Gran Bretaña del inhalador Serevent de GlaxoSmithKline detecta un pequeño número de exceso de muertes relacionadas con asma [16].

1994: La FDA aprueba Serevent para tratar el asma en los EE.UU [17].

1996: Glaxo lanza un estudio masivo de seguridad del ingrediente de Serevent, salmeterol.

1999: El panel de asesores de la FDA aprueba Advair - que contiene salmeterol - pero quiere claridad en que no debe usarse para el asma leve.

2000: La FDA aprueba Advair con un etiquetado ambiguo sobre la idoneidad de Advair para el asma leve [18].

2001: Advair es lanzado al mercado en una convención de ventas de Las Vegas.

2003: El ensayo Serevent de Glaxo es interrumpido después de 13 muertes de pacientes tratados con salmeterol; la FDA emite advertencias [19].

2005: La FDA requiere cambios en la etiqueta aclarando que Advair no es para los pacientes cuyo asma está controlado con otros medicamentos [20].

2006: Citando su uso excesivo, el programa Medicaid de Arkansas restringe el uso de Advair [21].

2008: Los grupos asesores de la FDA dicen que las drogas como Advair son beneficiosas, pero discuten la necesidad de más investigación de seguridad [22].

2009: Las ventas estadounidenses de Advair alcanzan los US\$4.000 millones.

2010: La FDA anuncia nuevas restricciones al uso y ensayos de seguridad para Advair y medicamentos similares [23].

2012: El Departamento de Justicia y Glaxo anuncian un acuerdo con los denunciantes [24]; la compañía niega irregularidades en relación con Advair, pero está de acuerdo en cambiar las prácticas de marketing y pagar US\$700 millones.

2013: Las ventas estadounidenses de Advair alcanzan los US\$4,600 millones.

2014: Un estudio de la FDA dice que las acciones de 2.010 tuvieron poco impacto en reducir el uso excesivo de Advair y los medicamentos similares.

Fuentes: documentos de la FDA y el Departamento de Justicia. Investigación ProPublica.

"¿Cómo podemos justificar la exposición de millones de personas a lo que debemos concluir que es un riesgo extremadamente alto de la muerte?" Graham preguntó, refiriéndose a Advair y otros productos en combinación con ABAP [26]. Él y Mosholder no podían, dijo Graham. Los dos recomendaron que la FDA no aprobase los medicamentos para el cuidado del asma.

Esta postura los puso en desacuerdo con los expertos en neumología de la FDA. El Dr. Badrul Chowdhury, director de la división neumología de la agencia, respondió que sacar a Advair del mercado podría empeorar las cosas.

Chowdhury dijo que las muertes por asma se habían reducido desde que Advair estaba en el mercado. Los pacientes pueden recurrir a fármacos menos eficaces o hacer un uso más frecuente de inhaladores de rescate, lo que también conlleva un riesgo de mortalidad, dijo.

"Este cambio no va a reducir la mortalidad, y puede aumentarla", dijo Chowdhury. También citó un meta-análisis realizado por la FDA de múltiples estudios que colectivamente sugerían que Advair era más seguro que otras drogas ABAP. Cualquier riesgo se puede manejar con un etiquetado adecuado, dijo.

En una declaración a ProPublica, Glaxo dijo que [si Advair provocara] un exceso de muertes por asma, como el observado en el estudio SMART, "se hubiera esperado un aumento significativo de víctimas mortales por asma en lugar de la disminución observada" en los últimos años.

Partidarios de Advair - desde familias con niños asmáticos hasta los médicos - también defendieron el medicamento durante la reunión de la FDA.

En última instancia, los consejeros se sumaron a Chowdhury. Martínez se unió a un voto unánime afirmando que los beneficios de Advair superaban cualquier riesgo en adultos. Por un estrecho margen, el grupo también respaldó su uso continuado en niños.

Cuatro meses después, otra voz influyente entró en el debate.

El Dr. Jeffrey Drazen era a la vez editor jefe de la revista *New England Journal of Medicine* e investigador veterano del asma en la Facultad de Medicina de Harvard. Se sentía decepcionado por los años de parálisis en torno al tema de los estudios de seguridad de los ABAP.

En una editorial, Drazen y un co-autor canadiense, escribieron que si los fabricantes de medicamentos no lanzaban nuevos ensayos para abordar el asunto, la FDA debería obligarlos a hacerlo. "Como miembros de una comunidad de médicos, debemos exigir que se hagan este tipo de estudios, que se hagan pronto, y se hagan correctamente," escribieron [27].

Con ventas de Advair y medicamentos similares que superan los US\$6.000 millones al año, incluso un ensayo de gran tamaño costaría el equivalente a sólo un par de semanas de ganancias, dijeron.

La FDA tardó casi un año en reaccionar.

En febrero de 2010, la agencia exigió a Glaxo y a otros tres fabricantes que hicieran estudios lo suficientemente grandes como para poder medir el riesgo que tienen sus medicamentos de producir muertes por asma y causar hospitalizaciones que amenazan la vida [28].

Los ensayos formaron parte de una iniciativa más amplia de la FDA que también incorporó el tema de su uso inadecuado [29].

[Type text]

Advair había estado en el mercado desde hacía casi una década. Estudios de utilización confirmaron lo que Helm encontró en Arkansas – Advair había sido prescrito de manera inapropiada a la mayoría de los pacientes que lo consumían.

La iniciativa de la FDA incluyó la utilización de un lenguaje más fuerte en las etiquetas de los medicamentos, haciendo hincapié en que sólo deben ser prescritos si otras terapias habían demostrado ser insuficientes y que deberían suprimirse tan pronto como fuera posible.

Marketing y sobreutilización generalizada

Mientras los reguladores de la FDA avanzaban, sus investigadores comenzaron a trabajar con los fiscales federales en un caso que involucraba a Glaxo y Advair.

Años antes, visitantes médicos de Glaxo, incluyendo algunos que habían dejado la compañía, habían presentado demandas en virtud de la Ley de Reclamos Falsos Estados Unidos, alegando que la compañía había hecho propaganda ilegal de varios de sus medicamentos y defraudado a los programas de salud federales.

El Departamento de Justicia finalmente reunió los casos, proporcionando a los demandantes acceso a millones de registros que había obtenido de Glaxo.

Inicialmente, el caso se había centrado en otros productos de Glaxo, pero según los documentos de la corte en 2009, durante una reunión con los fiscales del gobierno en Boston, los abogados de los denunciantes mostraron evidencia de que Glaxo había promocionado Advair para tratar a pacientes con asma leve, sabiendo que no estaba indicado.

Una presentación de Glaxo de 2004 explica cómo superar la idea de que "Advair es demasiado medicamento para mis pacientes leves" [30]. Otra se hizo eco de la pregunta que un ejecutivo de Glaxo había hecho durante su lanzamiento en Las Vegas: "¿Por qué no todos los pacientes asmáticos pueden utilizar Advair?" [31].

En 2011, el Departamento de Justicia presentó - aún bajo sello - una acusación por fraude civil alegando, entre otras cosas, que Glaxo había promocionado ilegalmente Advair, exponiendo a los pacientes a "riesgos de seguridad significativos y sin que el tratamiento hubiera demostrado que podía aportarles beneficios" [32].

El resultado fue "sobreutilización masiva de Advair" por personas que, de acuerdo con las directrices federales de tratamiento, no debían haberlo tomado, alegó el gobierno [33].

Basándose en parte en los documentos de Glaxo, la denuncia estimó que el uso indebido era de entre 50 y 90 por ciento. Por otra parte, Glaxo había promovido Advair por encima de su medicamento más barato Flovent [34], incluso cuando Flovent era médicamente apropiado, dijo el gobierno.

Las acusaciones no se hicieron públicas hasta el verano de 2012, cuando el gobierno y Glaxo llegaron a un acuerdo. Aunque Glaxo negó irregularidades en relación con Advair, la compañía acordó pagar más de US\$700 millones por acusaciones

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3) relacionados con el medicamento. Este pago formaba parte de un acuerdo de US\$3000 millones que involucraba a ocho medicamentos.

"El acuerdo era una manera de resolver las acusaciones del gobierno y seguir adelante", informó la compañía a ProPublica.

Glaxo también acordó reformar sus prácticas de marketing [35]. Cambió el sistema de bonificación para sus visitantes médicos en el año 2011 y el año pasado se comprometió a poner fin a la práctica de pagar a los médicos por hablar a favor de sus medicamentos. "Nos hemos hecho responsables de nuestra anterior conducta, aprendimos de nuestros errores y hemos cambiado como compañía", dijo Glaxo en un comunicado.

Las noticias sobre el acuerdo de julio de 2012 se centraron principalmente en otros fármacos de Glaxo, no en Advair, que sigue conservando gran parte de su halo entre los médicos y pacientes. Las ventas superaron los US\$ 4.000 millones en los EE UU ese año, cinco veces más de lo que pagó Glaxo para resolver las demandas del gobierno.

Una pista genética, años después de que surgiera la idea

Los ensayos de seguridad ordenados por la FDA se iniciaron en 2011, y Glaxo dijo que está "trabajando diligentemente" para cumplir con el mandato de la agencia.

En respuesta a los críticos como Drazen, Martínez y Graham, que dicen que la empresa debería haber iniciado un ensayo, Glaxo dijo en un comunicado que ninguno de los fabricantes de medicamentos que realizan estudios lo había hecho ya que "esperaban las directrices" de la FDA.

Glaxo dijo que no ha habido muertes por asma durante el ensayo. La compañía también dijo que los resultados para los subgrupos de adultos y adolescentes deben estar disponibles este otoño, lo que convertiría a Glaxo en el primero en informar de sus resultados. Se espera que otro estudio pediátrico se finalice antes de la fecha límite de la FDA, dijo la compañía.

Como parte del ensayo, Glaxo dijo que está recogiendo información genética para avanzar la investigación, a pesar de que la FDA no la requiere. Hace ocho años, sin embargo, la empresa dejó pasar la oportunidad de seguir una línea de investigación genética que ya ha demostrado ser fructífera.

En 2007, Glaxo envió a Martínez un correo electrónico preguntando acerca de su interés en investigar si la genética podría explicar los ataques de asma graves en pacientes que toman medicamentos ABAP. Martínez respondió preguntando sobre "la seriedad con que GSK [Glaxo] quería estudiar estos temas".

Martínez propuso un estudio de variantes genéticas raras, diciendo que podría poner a Glaxo "a la vanguardia de la genética del asma grave", según correos electrónicos obtenidos gracias a la ley de Arizona de registros públicos. Un científico de Glaxo, Steve Yancey, fue a Tucson para reunirse con Martínez, quien recibió un pequeño pago como consultor.

Glaxo y Martínez nunca se asociaron. Pero el año pasado, Lancet Respiratory Medicine, una filial de la prestigiosa revista médica

[Type text]

británica, publicó un estudio que era esencialmente el mismo que había propuesto Martínez [36].

Los autores encontraron que pacientes con variantes genéticas raras tratados con ABAP tenían el doble de la tasa de hospitalizaciones relacionadas con asma y una mayor incidencia de ataques de asma.

Los contribuyentes estadounidenses financiaron la investigación a través de subsidios federales [36].

Al preguntarle a Glaxo por qué no siguió con Martínez, la compañía dijo que en ese momento carecía de una base de datos genéticos. Glaxo dijo que ahora tiene datos suficientes para hacer su propio estudio y espera tener los resultados este otoño.

El mal uso de Advair y otros medicamentos con beta-agonistas de acción prolongada persiste, según un equipo de la FDA y de investigadores independientes. Su largo estudio [37] publicado en enero de 2014, pasó casi desapercibido, y examinó el efecto de los cambios en la etiqueta y de la guía para los pacientes que la FDA ordenó en 2010. Se encontró que tuvieron poco o ningún impacto: la proporción de pacientes que comenzaron a tomar de forma inapropiada los ABAP se mantuvo a aproximadamente en el 27%. Tampoco se observaron cambios durante el periodo de tiempo que los pacientes utilizaron el medicamento.

Los resultados de este estudio llegaron dos años después de que Glaxo enviara a la FDA su propio estudio de utilización, en el que afirmaba que había habido un descenso en el número de recetas Advair entre 2005 y 2011, demostrando que sus comunicaciones de seguridad estaban funcionando [38].

Martínez señaló que los mayores descensos fueron en dispensación pediátrica, mientras que los adultos representaron más del 80% de los usuarios de Advair en el estudio de Glaxo.

En un correo electrónico, Glaxo criticó el estudio de la FDA por basarse en los medicamentos que han pagado las compañías de seguros, que no indican la gravedad del asma u otros factores que un médico puede considerar al recetar Advair. "El médico es el más calificado para tomar la decisión correcta sobre qué terapia debe iniciar un paciente", dijo la compañía.

Aproximadamente uno de cada seis estadounidenses con asma usa Advair o un medicamento similar, según el estudio de la FDA. Aunque los competidores han captado una cuota del mercado de Advair, cuyas ventas se redujeron a US\$3.000 millones el año pasado, sigue siendo el medicamento en combinación más vendido para el tratamiento del asma.

Drazen, el experto en asma de Harvard, dijo que los médicos siguen siendo leales a Advair porque ven que los pacientes mejoran. "Una de las razones por las que es difícil convencer a los neumólogos de sus riesgos es su gran eficacia", dijo.

Los que se han visto afectados por Advair no necesitan que nadie los convenza de sus riesgos.

La hija de Tim y Sarah Passons, Brennan [39], fue una estudiante que sacaba muy buenas notas en la escuela católica Reina de los Ángeles al norte de Atlanta. Había tomado Advair continuamente

Beletrín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3) durante cuatro años, cuando, una noche de octubre en 2011, no pudo respirar y la llevaron al hospital. Brennan murió en menos de una hora, dijeron sus padres. Una autopsia mostró que sus vías respiratorias se llenaron de moco. Tenía 11 años.

Al igual que los Wade una década antes, los Passons analizaron la información de la FDA, hablaron con profesionales de la salud para encontrar una explicación y también estudiaron el caso del Departamento de Justicia.

Sarah Passons llegó a creer que Advair contribuyó a la muerte de Brennan - y que la FDA, Glaxo y la comunidad médica no había podido comunicar adecuadamente los verdaderos riesgos del medicamento.

Ahora, la familia está persuadiendo a las farmacias para que se esfuercen más en alertar a los pacientes sobre los riesgos de los medicamentos que se mencionan en los prospectos. El inserto de Advair, incluyendo una guía para los pacientes, tiene más de 60 páginas.

Es posible que no se lean los insertos, como un representante de los pacientes reconoció en la reunión consultiva de la FDA en 2008.

"Tengo que decirte", dijo Andrea Holka, una residente de Nebraska con dos hijos asmáticos, "hemos estado tomando medicamentos diferentes para el asma durante los últimos 10 años, y todavía no me he sentado a leer todo el inserto para el paciente, es vergonzoso".

Los Passons han creado una modesta fundación y un sitio web para educar a otros. Sarah dijo "quiero evitar la muerte de otros niños.

Referencias

1. John Fauber. Advair boomed amid health risks. Journal Sentinel, 17 de noviembre de 2012. <http://www.jsonline.com/watchdog/watchdogreports/advair-boomed-amid-health-risks-264ct6q-179834881.html>
2. United States District Court for the District of Massachusetts C.A. 11-10398-RWZ , página 61, numeral 230. <http://www.propublica.org/documents/item/2082088-us-complaint.html#document/p61/a217798>
3. GSK. GlaxoSmithKline concludes previously announced agreement in principle to resolve multiple investigations with US Government and numerous states. 2 de julio de 2012. <http://us.gsk.com/en-us/media/press-releases/2012/glaxosmithkline-concludes-previously-announced-agreement-in-principle-to-resolve-multiple-investigations-with-us-government-and-numerous-states/>
4. CDC. Most Recent Asthma Data. http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm
5. FDA-CDER. Joint meeting of the pulmonary-allergy drugs advisory committee, drug safety and risk management advisory committee and pediatric advisory committee. Day 1, December 10, 2008. Página 283. <http://www.propublica.org/documents/item/2082095-2008-pulmonary-day-1.html#document/p283/a217863>
6. Chowdhury B. Risk-benefit analysis of long-acting beta-agonist bronchodilators in the treatment of asthma. FDA, CDER, sin fecha. Página 11. <http://www.propublica.org/documents/item/2081570-2008-4398s1-07-chowdhury-slides.html#document/p11/a217796>

[Type text]

7. GSK. -Status Update –Respiratory Advair. GSKC0-0295-001382. <http://www.propublica.org/documents/item/2080959-complaint-ex26.html#document/p1/a217756>
8. GSK. -Status Update –Respiratory Advair. GSKC0-0295-001382 <http://www.propublica.org/documents/item/2080959-complaint-ex26.html#document/p1/a217756>
9. Lurie P, S Wolfe. Misleading data analysis in salmeterol (Smart) study. The Lancet 2005;366:1261-2. <http://www.propublica.org/documents/item/2080970-wolf-data.html>
10. FDA-CDER. Pulmonary- Allergy Drugs. Advisory Committee. July 13, 2005. Página 288. <http://www.propublica.org/documents/item/2071722-2005-pulmonary-day1.html#document/p288/a217799>
11. FDA-CDER. Pulmonary- Allergy Drugs. Advisory Committee. July 13, 2005. Página 317. <http://www.propublica.org/documents/item/2071722-2005-pulmonary-day1.html#document/p317/a217800>
12. FDA-CDER. Pulmonary- Allergy Drugs. Advisory Committee. July 13, 2005. Página 308. <http://www.propublica.org/documents/item/2071722-2005-pulmonary-day1.html#document/p308/a217806>
13. Martinez FD. Safety and long-term acting beta agonists: An urgent need to clear the air. New England Journal of Medicine 2005;353 (25):637-39. <http://www.propublica.org/documents/item/2082114-nejmp058299.html#document/p1/a217804>
14. Helm MA, Vargas PA, Jones SM. Advair prescribing patterns in a state Medicaid and Child insurance programs. Poster presentation. <http://www.propublica.org/documents/item/2082300-helm-vargas-jones-aaaai-advair-poster-2007.html#document/p1/a217864>
15. Spirit Awards Complaints ex 37. <http://www.propublica.org/documents/item/2082103-spirit-awards-complaint-ex37.html#document/p5/a218160>
16. Castle W1, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. BMJ 1993;306(6884):1034-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8098238>
17. FDA. Serevent Drug Approval Package. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/20692S1.2_Serevent.cfm
18. FDA-CDER. Final Printed Label. Advair. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21077_Advair%20Diskus_prmtlbl.pdf
19. GSK. Important safety information regarding serevent (salmeterol xinafoate) in Asthma and cessation of the SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial). 15 de agosto, 2003. http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/serevent_safety_letter_en.pdf
20. FDA. Public Health Advisory: Update on Serevent Diskus (salmeterol xinafoate inhalation powder), Advair Diskus (fluticasone propionate & salmeterol inhalation powder), Foradil Aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm162678.htm>
21. Helm M. Recent Comments. Arkansas Times, 13 de julio, 2012. <http://www.arktimes.com/arkansas/mark-e-helm/Profile?oid=2338908>
22. FDA. Summary Minutes of the Joint Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee (PADAC), Drug Safety and Risk Management Advisory Committee (DSaRM), and Pediatric Advisory Committee (PAC), 10-11 de diciembre, 2008. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/minutes/2008-4398m1-final.pdf>
23. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA requires post-market safety trials for Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251512.htm>
24. <http://www.justice.gov/sites/default/files/opa/legacy/2012/07/02/complaint-ex30.pdf>
25. FDA. Joint Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, and Pediatric Advisory Committee. 10 de diciembre, 2008 <http://www.propublica.org/documents/item/2082095-2008-pulmonary-day-1.html#document/p162/a217808>
26. FDA. Joint Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, and Pediatric Advisory Committee. 10 de diciembre, 2008. Página 282. <http://www.propublica.org/documents/item/2082095-2008-pulmonary-day-1.html#document/p282/a217810>
27. Drazen JM, O'Byrne PM. Risk or Long-Acting Beta Agonist in Achieving Asthma Control. NEJM 2009;360(16):1671-2. <http://www.propublica.org/documents/item/2082121-drazen-nejme0902057.html#document/p2/a217811>
28. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA requires post-market safety trials for Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm251512.htm>
29. FDA. FDA Drug Safety Communication: New safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm>
30. <http://www.propublica.org/documents/item/2082144-complaint-ex30.html#document/p7/a217823>
31. <http://www.propublica.org/documents/item/2082144-complaint-ex30.html#document/p5/a217822>
32. United States District Court for the District of Massachusetts. C.A. No 11-10398 –RWZ . Greg Thorpe vs GSK. <http://www.justice.gov/sites/default/files/opa/legacy/2012/07/02/us-complaint.pdf>
33. Ibid, página 62. <http://www.propublica.org/documents/item/2082106-first-controller-complaint-ex32.html#document/p6/a217803> Página 6.
35. Corporate Integrity Agreement between the office of the inspector general of the Department of Health and Human Services and GSK LLC. <http://www.propublica.org/documents/item/2080965-corp-integ-agree-glaxosmithkline-llc-06282012.html>
36. Ortega et al. Effect of rare variants in ADRB2 on risk of severe exacerbations and symptom control during longacting β agonist treatment in a multiethnic asthma population: a genetic study. The Lancet Respiratory Medicine. Published online, 27 de enero, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70289-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70289-3) https://s3.amazonaws.com/s3.documentcloud.org/documents/2080969/lancet.pdf?_ga=1.49138149.276690092.1432644029
37. Butler M, et al. Mini-Sentinel regulatory assessment. Report of the impact of the 2010 FDA regulatory actions on LABA use. Mini Sentinel, 2014 <http://www.propublica.org/documents/item/2082102-mini-sentinel-impact-2010-fda-regulatory-actions.html>
38. DiSantostefano RL et al. An evaluation of asthma medication utilization for risk evaluation and mitigation strategies (REMS) in the United States 2005-2011. Journal of Asthma 2013;50(7):776-782 <http://www.propublica.org/documents/item/2082149-gsk-utilization.html>
39. Brennan Passons <http://www.legacy.com/obituaries/atlanta/obituary.aspx?pid=154197541>

Metilfenidato: hipertensión pulmonar y valvulopatía cardiaca

Rev Prescrire 2015; 35 (376): 106-108

Traducido por Salud y Fármacos

riesgo de hipertensión pulmonar.

Resumen

- Varios supresores del apetito de la familia de las anfetaminas son conocidos por sus efectos adversos de tipo cardiovascular, en particular hipertensión arterial pulmonar y valvulopatía cardiaca.
- ¿Es ese también el caso de metilfenidato, un psicoestimulante anfetamínico empleado en el trastorno de déficit de atención por hiperactividad (especialmente en niños) y también en narcolepsia?
- Se han notificado casos de hipertensión pulmonar y valvulopatía cardiaca con metilfenidato, incluyendo en niños. El riesgo parece bajo, pero hay que hacer estudios epidemiológicos para estimar la incidencia.
- Este riesgo debería minimizarse empleando metilfenidato únicamente para el tratamiento de trastornos graves, a la menor dosis efectiva. Debe prestarse atención a la aparición de signos de alarma como disnea.

Los supresores del apetito de la familia de las anfetaminas como la fenfluramina y el benfluorex se retiraron del mercado debido a sus efectos adversos cardiovasculares, en particular hipertensión pulmonar y valvulopatía cardiaca [1].

Metilfenidato, otro fármaco de la familia de las anfetaminas, se emplea en dos indicaciones muy diferentes: trastorno de déficit de atención por hiperactividad en niños y algunas formas de narcolepsia. Sus efectos adversos incluyen trastornos cardiovasculares y neuropsiquiátricos, retraso del crecimiento en niños, adicción y riesgo de abuso [2,3].

Revisamos la literatura en búsqueda de informes de hipertensión pulmonar y valvulopatía cardiaca relacionada con metilfenidato.

Datos fragmentados

En respuesta a nuestra solicitud de información, las agencias reguladoras de medicamentos de Francia y el Reino Unido nos proporcionaron los informes periódicos de actualización de seguridad (PSUR, por sus siglas en inglés) y extractos de sus bases de datos de farmacovigilancia que hacían referencia al metilfenidato (a). No es posible determinar cuántos casos registrados de hipertensión pulmonar y valvulopatía cardiaca están duplicados.

No hallamos ensayos clínicos o estudios fármaco-epidemiológicos que investigaran el riesgo de hipertensión pulmonar y valvulopatía cardiaca asociado con metilfenidato.

Los únicos datos disponibles proceden de publicaciones e informes de casos que han recibido las agencias de farmacovigilancia; son datos demasiado fragmentados para estimar exactamente la frecuencia de estos trastornos.

Hipertensión pulmonar a dosis estándar

Varios informes han demostrado que el metilfenidato aumenta el

Mejora tras la retirada de metilfenidato. Un chico de 15 años desarrolló síntomas de hipertensión pulmonar tras cuatro días de tratamiento con metilfenidato 54 mg/día para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad. En concreto experimentó episodios leves de dificultad respiratoria en cualquier momento del día, en ausencia de ejercicio físico o ansiedad. Dieciocho meses más tarde, después de desmayarse y quejarse de dificultad respiratoria, una ecocardiografía transtorácica mostró una presión arterial pulmonar de 40 mmHg en reposo (b). Los síntomas mejoraron cuatro semanas después de la retirada de metilfenidato, y su presión arterial pulmonar bajó hasta 28 mmHg [4].

Un hombre de 58 años tratado con metilfenidato 15 mg/día para la somnolencia (un uso fuera de las indicaciones autorizadas) desarrolló hipertensión pulmonar severa ocho años después del inicio del tratamiento. El trastorno mejoró tras la retirada de metilfenidato. Tenía antecedentes de insuficiencia ventricular izquierda (sin trastornos valvulares), angina, isquemia miocárdica e hipertensión [5].

Algunos informes de casos, incluyendo en niños. El informe periódico de actualización de seguridad del Ritalin® (metilfenidato) fechado el 31 de octubre de 2011 mencionó un total acumulado de 10 casos de hipertensión pulmonar (siete casos espontáneos y tres casos publicados) [6].

El 1 de octubre de 2012, la base de datos francesa contenía dos casos de hipertensión pulmonar [7]. Uno de los casos era el de un chico de 10 años que desarrolló hipertensión pulmonar siete meses después del inicio del tratamiento, y el otro caso fue un hombre de 72 años (pocos datos especificados) [7,8]. Los resúmenes de los casos son breves, el informe del Comité Técnico de Farmacovigilancia proporcionado por la Agencia Francesa de Productos Sanitarios (ANSM) el 9 de octubre de 2012 había ocultado los datos clínicos [7]. De acuerdo con este informe redactado, se registraron en todo el mundo cuatro casos de hipertensión pulmonar en niños tratados con metilfenidato. Todos los pacientes tenían antecedentes de problemas cardiacos o estaban tomando otro fármaco asociado a este riesgo conocido [7].

El 7 de noviembre de 2014, la parte públicamente accesible de la base de datos británica mencionaba dos casos de hipertensión pulmonar asociada a metilfenidato [9].

Valvulopatía cardiaca en niños

En octubre de 2011, los informes periódicos de actualización de seguridad para productos con metilfenidato mencionaban unos 15 casos espontáneos o publicados de valvulopatía cardiaca [6,10].

El 1 de octubre de 2012, la base de datos francesa contenía dos casos de valvulopatía cardiaca asociada a metilfenidato, pero una vez más se ocultaron los datos clínicos en el informe del Comité Técnico de Farmacovigilancia entregado el 9 de octubre de 2012 [7].

[Type text]

Hasta junio de 2011, las compañías implicadas habían recibido 6 informes espontáneos de valvulopatía cardíaca relacionados con metilfenidato en niños [7].

Mecanismo incierto de valvulopatía. Farmacológicamente, el metilfenidato tiene propiedades de la familia de las anfetaminas [11]. La actividad serotoninérgica parece jugar un papel importante en el desarrollo de valvulopatías, basado principalmente en estudios de fármacos anoréxicos de la familia de las anfetaminas como fenfluramina y sus derivados [6,12].

Un enantiómero de metilfenidato muestra afinidad por los receptores de la serotonina 5-HT_{2B} (hidroxitriptamina 2B) *in vitro*, pero las implicaciones farmacológicas no están claras [7]. La activación de los receptores de la serotonina, particularmente los receptores 5-HT_{2B}, se ha sugerido como el responsable del daño cardíaco inducido por el fármaco, particularmente la valvulopatía [7,11,12].

En la práctica

Se conoce desde hace tiempo que los fármacos anoréxicos de la familia de las anfetaminas producen hipertensión pulmonar y valvulopatía cardíaca, riesgos que fueron totalmente subestimados en el caso de benfluorex. Los escasos datos disponibles a finales de 2014 sugieren que metilfenidato aumenta el riesgo de hipertensión pulmonar y, posiblemente de valvulopatía cardíaca. El riesgo es probablemente bajo pero no puede cuantificarse de forma precisa. No hay factores de riesgo conocidos.

A finales de 2014, en Francia estos efectos adversos graves no se mencionaban en la ficha técnica de los productos con metilfenidato [13-15], pero sería prudente tenerlos en cuenta. Éste es otro motivo para usar metilfenidato solo en formas graves del trastorno de déficit de atención por hiperactividad y en la narcolepsia, a la menor dosis efectiva.

Debe prestarse atención a la aparición de los signos de alarma de valvulopatía cardíaca e hipertensión pulmonar como disnea.

Notas

a- Los Informes Periódicos de Actualización de Seguridad para un fármaco determinado son generados por las compañías que poseen o explotan el permiso de comercialización. Incluyen datos de farmacovigilancia recogidos en todo el mundo durante el periodo en

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)
cuestión y se entregan a las autoridades sanitarias en varios intervalos, por ejemplo cada seis meses durante los dos primeros años tras su salida al mercado, anualmente para los siguientes dos años, y a partir de entonces cada tres años (ref.16).
b- Normalmente se define hipertensión pulmonar como una presión arterial pulmonar media superior a 25 mmHg en reposo (ref. 17).

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire.

1. Prescrire Editorial Staff "Benfluorex. EU marketing authorisation finally withdrawn" *Prescrire Int* 2010; 19 (109): 206.
2. Prescrire Rédaction "Méthylphénidate: abus en Europe" *Rev Prescrire* 2012; 32 (349): 830.
3. Prescrire Rédaction "Ritaline® LP a 10 mg: conditionnement trop similaire a celui de Ritaline®" 10 mg" *Rev Prescrire* 2013; 33 (357): 509.
4. Karaman MG et al. "Pulmonary arterial hypertension in an adolescent treated with methylphenidate" *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20 (3): 229-231.
5. "Respiratory, thoracic and mediastinal disorders". En: Shire Pharmaceuticals "Equasym/Metadate (methylphenidate HCL). Periodic Safety Update Report. Report No: 03. Reporting period: 11 Oct 2010 to 10 Oct 2011": 1 página.
6. "App.3.4.1: Cumulative summary tabulation HCP report" and "App.3.4.2: Cumulative summary tabulation HCP report". En: Novartis "Ritalin (methylphenidate). Periodic Safety Update Report 10 (PSUR 10). Period covered by this report: 1 Nov 2010- 31 Oct 2011": 6 páginas.
7. Centre régional de pharmacovigilance Reims Champagne - Ardennes "Mise a jour données de pharmacovigilance. Méthylphénidate. Comité technique du 9 octobre 2012" 17 julio 2013. ansm. sante.fr acceso 12 septiembre 2013: 160 páginas.
8. ANSM "Lettre á Prescrire" 14 junio 2013: 3 páginas.
9. MHIRA "Methylphenidate. Drug Analysis Print". 7 noviembre 2014. www.mhra.gov.uk acceso 3 diciembre 2014: 40 páginas.
10. "Appendix 5: Cumulative Tabulation". En: "OROS Methylphenidate Hydrochloride Periodic Safety Update Report. 11 October 2010 to 10 October 2011": 3 páginas.
11. "Miscellaneous sympathomimetic agonists". En: Brunton LL et al. "Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics" McGraw-Hill Medical. 12th edition. 2011: 297-300.
12. Prescrire Editorial Staff "Drug-related cardiac valve disease" *Prescrire Int* 2013; 22 (144): 292295.
13. ANSM "RCP-Ritaline" 28 noviembre 2014: 8 páginas.
14. ANSM "RCP-Concerta" 28 noviembre 2014: 10 páginas.
15. ANSM "RCP-Quasym LP" 24 febrero 2014: 14 páginas.
16. Prescrire Editorial Staff "Telithromycin: review of adverse effects" *Prescrire Int* 2014; 23 (154): 264-266.
17. Prescrire Rédaction. "L'hypertension artérielle pulmonaire. Grave quand elle est symptomatique" *Rev Prescrire* 2004; 24 (256): 843-846.

Serotonina y depresión: el marketing de un mito (*Serotonin and depression: The marketing of a myth*)

David Healy **Ver en Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo Investigaciones**

BMJ 2015;350:h1771

<http://www.mentalhealthexcellence.org/serotonin-and-depression-the-marketing-of-a-myth/>

Traducido por Salud y Fármacos

Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Antiinflamatorios no esteroides y riesgo cardiovascular

http://www.fiercepharma.com/story/fda-scales-cv-warnings-nsaids/2015-07-10?utm_medium=nl&utm_source=internal
http://www.npr.org/sections/health-shots/2015/07/10/421788461/fda-boosts-its-heart-attack-warning-on-nsaids-sows-confusion?utm_medium=RSS&utm_campaign=health

Resumido por Salud y Fármacos, 6 de agosto de 2015

Los problemas de seguridad de los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) se conocen desde hace al menos 15 años. En el 2004 la FDA solicitó la retirada del mercado del Vioxx, en el 2005 la retirada de Bextra y la inclusión de una advertencia de recuadro en Celebrex. En el 2014 revisó de nuevo las advertencias de este grupo de medicamentos, especialmente para analizar si se podía eliminar la advertencia cardiovascular en el caso de Aleve, pero el comité asesor consideró que no había suficiente evidencia y votó en contra.

El mes pasado la FDA solicitó a los fabricantes de AINEs, tanto de venta libre como de venta con receta, que fortalecieran la sección de advertencias del etiquetado/ficha técnica para incluir información más detallada sobre los riesgos de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. La etiqueta decía que estos productos pueden causar problemas cardiovasculares, la FDA quiere que la nueva etiqueta diga que estos problemas pueden surgir en cualquier momento del tratamiento con AINEs.

Según la FDA, estas terapias - que incluyen a productos como Celebrex (Pfizer), Advil (Pfizer), Motrin (Johnson & Johnson), ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco y meloxicam - aumentan el riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular, y estos efectos pueden aparecer durante las primeras semanas de uso. Si bien el riesgo aumenta a medida que aumenta la dosis y el periodo de utilización, según Judy Racoosin, subdirectora de la división de productos para anestesia, analgesia y adicciones no hay un periodo de utilización sin riesgos, incluso los que no tienen riesgo de enfermedad cardiovascular son susceptibles.

Por otra parte, la FDA dijo que no se puede afirmar si esta clase de productos son más o menos seguros que otras. Esta clase de medicamentos es muy eficaz para disminuir el dolor de la artritis, el dolor de cabeza y los dolores musculares, y por lo tanto hay que evaluar su balance riesgo-beneficio.

Médicos prominentes como el Dr. Steven Nissen, jefe de medicina cardiovascular en la Cleveland Clinic, quien ha participado en esta controversia desde el principio, dice que la advertencia de la FDA no debe llevar a los pacientes a sufrir innecesariamente. Lo que los pacientes deben saber, y esto se aplica a cualquier tratamiento, es que hay que tomar la dosis más baja que logre el efecto deseado y solo durante el periodo que sea necesario.

Matthew Kreuter, director del Health Communications Research Laboratory de la Universidad de Washington University en St. Louis dijo que la nueva etiqueta/ficha técnica incluye información un tanto confusa y lo atribuye a que el objetivo de estos documentos no es solo informar al paciente sino que también tienen implicaciones legales.

El Dr Nissen está dirigiendo un estudio para determinar si los AINEs realmente incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular. El estudio está financiado por Pfizer, e involucra a 24.000 pacientes que están consumiendo dosis elevadas de estos medicamentos – lo equivalente a 12 píldoras estándar de ibuprofeno. Los resultados estarán disponibles el año próximo, pero Nissen dice que hasta ahora no se han observado muchos ataques de corazón, accidentes cerebrovasculares ni otro tipo de eventos cardiovasculares, “el riesgo no es grande”, pero entre 29 millones de consumidores de este tipo de medicamentos, un riesgo pequeño puede ser significativo.

Nissen dice que estará de acuerdo con lo que dice la FDA, lo importante es “tener cuidado”.

Reacciones Adversas e Interacciones

Aminoglucósidos. Relacionan algunos antibióticos con una pérdida auditiva en un estudio con ratones

HealthDay News, 29 de julio de 2015

http://www.healthfinder.gov/news/newsstory2.aspx?Docid=701836&source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery

Una cierta clase de antibióticos usados para tratar infecciones bacterianas letales pone a los pacientes en riesgo de pérdida auditiva, según sugiere una investigación con ratones.

A los recién nacidos con infecciones que suponen una amenaza para su vida a menudo se les dan estos antibióticos, señalaron los investigadores.

Los investigadores se centraron en los antibióticos llamados aminoglucósidos, que los médicos usan para tratar la meningitis,

la bacteriemia y las infecciones respiratorias en los pacientes con fibrosis quística. Se sabe que estos medicamentos producen daños en las células sensoriales del oído interno que detectan el sonido y el movimiento.

Los ratones sanos a los que se dio una cantidad pequeña de aminoglucósidos sufrieron una pérdida de la audición en pequeño grado. Pero los ratones con una inflamación típica de las infecciones tratadas con los aminoglucósidos en los seres humanos sufrieron una pérdida auditiva en un grado mucho mayor cuando tomaron los antibióticos, según los investigadores.

La inflamación a partir de infecciones bacterianas aumenta la absorción de aminoglucósidos en el oído interno, lo que aumenta sustancialmente el riesgo de pérdida auditiva, explicaron los autores del estudio.

[Type text]

Los hallazgos aparecen en línea el 29 de julio en la revista Science Translational Medicine.

"En la actualidad, se acepta que el precio que algunos pacientes tienen que pagar por sobrevivir a una infección bacteriana que supone una amenaza para su vida es la pérdida de su capacidad de audición", comentó Peter Steyger, profesor de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello en la Universidad de Ciencia y Salud de Oregón, en Portland, en un comunicado de prensa de la universidad.

"Debemos dar rápidamente a los profesionales clínicos de todas partes alternativas efectivas de tratamiento para las infecciones que suponen una amenaza para la vida que no sacrifiquen la capacidad de oír de los pacientes", añadió.

Según los investigadores, cada año, aproximadamente el 80% de los 600.000 bebés que ingresaron en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de EE UU recibieron aminoglucósidos. La tasa de pérdida auditiva entre los supervivientes de la UCIN está entre el 2 y el 4%, frente a la tasa de entre el 0.1 y el 0.3% de los bebés a término completo que sufren de pérdida auditiva por malformaciones genéticas, reportaron los autores.

"Cuando los bebés pierden la audición, empiezan un proceso largo y arduo para aprender a escuchar y a hablar. Esto puede interferir en su trayectoria educativa y su desarrollo psicológico, y todo esto tiene un impacto dramático sobre su trabajo, sus ingresos y su calidad de vida en el futuro", dijo Steyger.

Para proteger la audición de los pacientes, los médicos deberían considerar otros tipos de antibióticos para tratar las infecciones graves. Además, los autores del estudio sugirieron que los investigadores han de desarrollar nuevos tipos de aminoglucósidos.

Anticoagulantes orales y riesgo de nefropatía (*Oral anticoagulants and risk of nephropathy*)

Narasimha Krishna V, Warnock DG, Saxena N, Rizk DV *Drug Safety*, 2015;38(6):527-33. doi: 10.1007/s40264-015-0290-z.

Traducido por Salud y Fármacos

La nefropatía por anticoagulantes, es un problema que hasta hace poco era desconocido. Se manifiesta como una lesión renal aguda inexplicable en un contexto de anticoagulación excesiva con medicamentos de administración orales. Los hallazgos histológicos de la nefropatía relacionada con warfarina incluyen hemorragia glomerular y obstrucción tubular renal por hemátíes. Los pacientes afectados tienen un mayor riesgo de mortalidad, así como de lesión renal irreversible. Los pacientes con enfermedad renal crónica son particularmente vulnerables a esta complicación.

Se ha informado de casos similares de nefropatía por anticoagulantes con el anticoagulante oral más nuevo, dabigatrán. La nefropatía por anticoagulantes se ha reproducido con éxito en ratas. Estos modelos animales ayudan a entender la patogénesis de la enfermedad, incluyendo el papel potencial de la

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)
trombina directa y la inhibición de receptor-1 activado por la proteasa.

La warfarina y el dabigatrán también causan aumento de la presión arterial sistólica en ratas, un factor de riesgo para el desarrollo de la nefropatía. Este artículo revisa la evidencia actual para la nefropatía por anticoagulantes y proporciona información sobre los posibles mecanismos que producen este efecto adverso.

Bifosfonatos. Aumento de riesgo de fracturas atípicas asociadas al consumo de bifosfonatos (*Increased risk for atypical fractures associated with bisphosphonate use*)
Lee S, Yin RV, Hirpara H, Lee NC, Lee A, Llanos S, Phung OJ. *Fam Pract*. 2015;32(3):276-81. doi: 10.1093/fampra/cmu088
Traducido por Salud y Fármacos

Varios estudios sugieren que la frecuencia de fracturas femorales atípicas aumenta con el uso de bisfosfonatos.

Objetivo: Analizar si el uso de bifosfonatos aumenta el riesgo de fracturas atípicas.

Diseño: Revisión sistemática y meta-análisis.

Fuentes de datos: Búsqueda bibliográfica en MEDLINE, Embase y Cochrane CENTRAL (1948-junio de 2013).

Método de revisión: Criterios de selección: (i) ensayo controlado aleatorio o estudio observacional, (ii) evalúa la terapia con bifosfonatos versus ningún tratamiento, y (iii) reporta la incidencia de fractura diafisaria o subtrocantérea, de forma individual o ambas en combinación. Dos investigadores independientes completaron la selección de los estudios, la extracción de datos y la evaluación de su validez. Se utilizó el Instrumento de Riesgo de Sesgo de Cochrane para evaluar la calidad de los estudios incluidos.

Resultados: Se incluyeron 10 estudios (n = 658.497) en el meta-análisis que demostró un aumento del riesgo significativo de fractura diafisaria o subtrocantérea estadísticamente asociado al uso de bisfosfonatos [odds ratios ajustados (AOR) = 1,99, intervalo de confianza del 95% (IC) = 1,28 a 3,10] con I² = 84,3% (IC del 95% = 73,5% -89,5%) y Egger P = 0,01. El AOR ajustado de fractura subtrocantérea fue AOR = 2,71 (IC del 95% = 1,86-3,95) con I² = 83,6% (IC 95% = 64,3% -90,3%) y P = 2,29 de Egger. Para las fracturas diafisarias el AOR = 2,06 (IC del 95% = 1,70-2,50), I² = 29,7% (95% CI = 0% -73,7%) y P = 1,22 de Egger.

Conclusión: Los resultados sugieren que hay un mayor riesgo de fracturas atípicas asociadas al consumo de bifosfonatos y crea conciencia de las posibles complicaciones relacionadas con los bifosfonatos. Estos resultados muestran la necesidad de hacer una evaluación integral de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos y destacan la necesidad de futuros estudios que analicen la decisión médica para comparar los beneficios sobre los posibles daños de la terapia con bifosfonatos.

[Type text]

Canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina: riesgo de cetoacidosis diabética

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/medicamentos/2015/20150707-FV_07-cetoacidosis-diabetica.htm

<http://www.onmedica.com/newsArticle.aspx?id=b07a1f99-8e8f-4957-9b38-1a9c3051514>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm446994.htm>

Se han notificado 100 casos graves de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Tanto la FDA como la EMA han iniciado estudio de seguridad de estos productos.

Se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Realizar monitorización de cuerpos cetónicos en los pacientes que durante el tratamiento desarrollen síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico.
- Informar a los pacientes en tratamiento sobre la sintomatología de la cetoacidosis diabética y de la necesidad de acudir al médico en el caso de que estos se presenten.
- Si se confirma cetoacidosis interrumpir el tratamiento y controlar la acidosis y los niveles de glucemia.

Los pacientes no deben discontinuar el tratamiento con estos medicamentos in antes hablar con su médico.

Se puede obtener más información en los enlaces que aparecen en el encabezado.

Hormona del crecimiento: hemorragia cerebral

Prescrire International, 2015; 24 (159):98

Somatropina, un análogo de la hormona del crecimiento, conlleva un riesgo a largo plazo de cáncer y diabetes, aunque estos efectos adversos no han sido cuantificados con exactitud [1].

Un estudio epidemiológico francés de largo plazo incluyó a 10.000 adultos jóvenes tratados entre 1985 y 1996 con somatropina durante su infancia debido a un retraso del crecimiento [1,2].

Cuando se analizó la tasa de mortalidad de estos pacientes en 2010, se halló que era superior a lo normal, principalmente por ictus y tumores óseos. En 2014 se publicaron datos adicionales sobre ictus hemorrágico.

La población analizada se componía de 6.874 adultos que comenzaron el tratamiento con somatropina a una edad media de 11 años y continuaron el tratamiento durante una media de 3,9 años. Tras un seguimiento medio de 17,4 años, se produjeron 11 casos de ictus a una edad media de 24 años: tres casos de ictus isquémico, tres hemorragias cerebrales y cinco hemorragias subaracnoideas. Cuatro pacientes fallecieron. Comparado con la población control, el riesgo relativo de ictus (todos los tipos combinados) fue entre 2,2 y 5,3 superior, y el riesgo relativo de ictus hemorrágico entre 5,7 y 7,0, ambos estadísticamente significativos.

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)

Este riesgo debería tenerse en cuenta a la hora de decidir sobre el uso de somatropina, que aumentó la altura de los sujetos 1,3 cm por año de terapia en una cohorte francesa.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire.

1. Prescrire Editorial Staff. "Somatropin: increased mortality?" *Prescrire Int* 2011; 20 (117): 153.
2. Poidvin A, et al. "Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood" *Neurology* 2014; 83 (9): 780-786.

Inhibidores de la bomba de protones y el riesgo de infarto de miocardio en la población general (Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population)

Nigam H. Shah, et al

PLoS ONE, 2015; 10 (6): e0124653. Doi: 10.1371 / journal.pone.0124653

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124653>

Traducido por Salud y Fármacos

Antecedentes y Objetivos: Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) tras un síndrome coronario agudo se han asociado con resultados clínicos adversos entre los usuarios de clopidogrel. Resultados preclínicos recientes sugieren que este riesgo podría extenderse a los sujetos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. Exploramos este riesgo potencial en la población en general utilizando metodologías de análisis de la información existente.

Método: Utilizando un acercamiento novedoso para analizar datos de farmacovigilancia, conseguimos hacer una búsqueda entre más de 16 millones de documentos clínicos, de 2,9 millones de personas, para responder a la pregunta de si el uso de IBP se asoció con el riesgo cardiovascular en la población general.

Resultados: En múltiples fuentes de datos, encontramos que pacientes con reflujo gastroesofágico (ERGE) expuestos a los IBP tenían mayor riesgo -1,16 veces (IC 95% 1.9 a 1,24) de sufrir un infarto de miocardio (IM). El análisis de supervivencia en una cohorte prospectiva encontró que el riesgo de mortalidad cardiovascular se doblaba (HR = 2,00; IC 95% 1,07 a 3,78; P = 0.031). Encontramos que esta asociación existe independientemente del uso de clopidogrel. También se encontró que los bloqueadores H2, un tratamiento alternativo para la ERGE, no se asociaron con un mayor riesgo cardiovascular. Si se hubieran utilizado estos algoritmos de farmacovigilancia, se hubiera podido notificar este riesgo desde el año 2000.

Conclusiones: De acuerdo con nuestros hallazgos preclínicos, los IBP pueden afectar negativamente la función vascular, nuestro estudio de datos existentes confirma la asociación entre la exposición IBP con el riesgo de infarto de miocardio en la población general. Estos datos proporcionan un ejemplo de cómo una combinación de estudios experimentales y de análisis de bases de datos existentes se pueden utilizar para identificar problemas de seguridad de los medicamentos, sobre los que se deba hacer mayor investigación.

Precauciones

Vacuna frente al virus del papiloma humano: inicio de una revisión europea de aspectos específicos de seguridad

Comunicado de la Agencia Española de Medicamentos, 13 de julio de 2015

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_08-vacuna-papiloma-humano.htm

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha iniciado una revisión de los datos de seguridad de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH) (Cervarix®, Gardasil®) con objeto de clarificar ciertos aspectos de seguridad en su uso. Esta revisión no tiene como objetivo la evaluación del balance beneficio-riesgo de estas

vacunas, el cual se sigue considerando favorable. Actualmente no hay ningún cambio en las recomendaciones de uso de estas vacunas.

En esta revisión, que forma parte de los procedimientos habituales del PRAC para analizar los datos disponibles relacionados con la seguridad de los medicamentos, se analizará toda la información disponible sobre dos síndromes y su posible relación con la administración de estas vacunas: el síndrome de dolor regional complejo (en inglés CRPS) y el síndrome de taquicardia postural ortostática (en inglés POTS)

Se puede obtener más información en el enlace que aparece en el encabezado.

Otros temas de farmacovigilancia

Los síntomas de toxicidad que los pacientes de cáncer experimentan durante el tratamiento: acuerdo entre paciente y médico. Informe sobre tres ensayos aleatorios (*Symptomatic Toxicities Experienced During Anticancer Treatment: Agreement Between Patient and Physician Reporting in Three Randomized Trials*)

Di Maio, M et al.

Journal of Clinical Oncology 2015, doi:

10.1200/JCO.2014.57.9334 *JCO*

<http://jco.ascopubs.org/content/early/2015/01/23/JCO.2014.57.9334>

Objetivo. La información sobre los síntomas de toxicidad de los tratamientos contra el cáncer no surgen de los pacientes, sino más bien de los informes que los médicos realizan sobre los ensayos. Dado el potencial de una baja notificación, quisimos comparar los informes de seis síntomas de toxicidad (anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea y pérdida del cabello) declarados por los pacientes y los médicos en el transcurso de tres ensayos aleatorios.

Pacientes y Métodos. En un ensayo, pacientes de edad avanzada con cáncer de mama recibieron quimioterapia adyuvante; en dos ensayos, pacientes con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas recibieron tratamiento de primera línea. Los investigadores recogieron la toxicidad prospectivamente (clasificada según los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer [Versión 2.0] o los criterios de terminología común para eventos adversos [versión 3]). Al final de cada ciclo, los pacientes completaron los cuestionarios de calidad de vida de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento de Cáncer, incluyendo los ítems de síntomas relacionados con la toxicidad. Las posibles respuestas eran "nada", "un poco", "bastante", y "mucho". El análisis se limitó a los tres primeros ciclos. Se calculó el acuerdo entre los pacientes y los médicos, y la falta de notificación de los médicos (es decir, la toxicidad reportada por los pacientes, pero no informada por los médicos) para cada toxicidad

Resultados En total, se incluyeron 1.090 pacientes (2.482 ciclos). El acuerdo entre los pacientes y los médicos fue bajo

para todos los efectos tóxicos. Las tasas de toxicidad reportadas por los médicos siempre fueron inferiores a las reportadas por los pacientes. Para los pacientes que informaron toxicidad (cualquier nivel de gravedad), la falta de notificación por parte de los médicos osciló entre 40,7% y 74,4%. Al estudiar únicamente a los pacientes que informaron "mucho" toxicidad, la falta de notificación médica osciló entre 13,0% y 50,0%.

Conclusión. Hay un alto riesgo de que los médicos no declaren las toxicidades subjetivas, incluso cuando la información se recopila prospectivamente durante los ensayos aleatorios. Este resultado refleja la necesidad de incorporar las declaraciones de los pacientes en los informes de toxicidad de los ensayos clínicos.

EE UU. Fallos en informar sobre los graves efectos secundarios de los medicamentos: una vergüenza nacional (*Failing to report severe drug side effects: A national embarrassment*)

Luke Timmerman

Forbes, 1 de mayo de 2015

<http://www.forbes.com/sites/luketimmerman/2015/05/01/under-reporting-of-severe-drug-side-effects-a-national-embarrassment/>

Traducido por Salud y Fármacos

El mes pasado mi padre fue hospitalizado por una hemorragia de riñón. Perdió entre un tercio y la mitad de su sangre. Un hombre en general sano, con casi 70 años, sin antecedentes de lesión renal, pasó seis días caros y dolorosos en el hospital. Ahora está en casa, y enfrenta dos meses de recuperación.

Los profesionales de la salud que lo atendieron han llegado a la conclusión de que su delicada situación fue un efecto adverso grave de un anticoagulante. El fármaco se prescribe para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular como secuela de un tratamiento para corregir la fibrilación auricular, que es un trastorno del ritmo cardíaco. Le dispensaron la dosis adecuada, y mi papá obedientemente tomó la píldora todos los días según las instrucciones. Dejó de tomar el medicamento poco después de sentir la primera señal de que algo andaba mal.

[Type text]

Se podría pensar que en dicha situación los médicos tratarían primero de estabilizar a mi padre, e inmediatamente después notificarían la reacción adversa grave a los fabricantes del medicamento y a la FDA. De esta manera, incluso si se tratase de un caso raro que el médico no hubiera visto antes, el evento podría incluirse en una base de datos nacional para que alguien pudiera determinar si se trata de una anécdota que afecta a 1 en 1.000.000, o un evento más preocupante que acontece en 1 de 1000, con consecuencias para la salud pública. Alguien en la FDA podría analizar ese tipo de datos. Si esta reacción fuera realmente parte de un patrón, tal vez se debería actualizar la sección de advertencias de la etiqueta del medicamento. Si hubiera suficientes casos graves como este, o incluso una cadena de muertes, tal vez se podría convocar a un comité asesor para volver a evaluar si los beneficios siguen siendo aún mayores que los riesgos. Por lo menos, esto ayudaría a los médicos a prescribir teniendo una información más adecuada.

Eso puede parecer lógico, pero no es cómo funciona nuestro sistema de notificación de reacciones adversas a medicamentos. No hay forma de saber si un medicamento es seguro o no.

Por supuesto que el hospital que trató a mi padre se preocupó de estabilizarlo. Los profesionales de la salud le preguntaron varias veces si se había caído o lesionado para poder excluirlas como causas del sangrado y buscar otras. Pero no había ninguna lesión física y todo apuntaba hacia el medicamento. Aun así, nadie informó inmediatamente esta reacción adversa grave a la FDA utilizando el formulario estándar de Medwatch. Después de que yo, su hijo, periodista especializado en biotecnología le insistiera y le diera la lata durante dos semanas, mi papá preguntó a su médico si alguien había presentado dicho informe.

No, dijo el médico. Pero prometió que lo haría.

Una semana más tarde, le di seguimiento para asegurarme. Sí, me dijeron, una enfermera había presentado el informe.

La mayoría de personas en esta situación no tienen un familiar que sepa que hay que notificar un evento adverso y como hay que hacerlo, y menos que no va a dejar de insistir hasta que las cosas se hagan bien. Las notificaciones de reacciones adversas han sido siempre inferiores al número real de eventos, y es uno de los secretos bien guardados de la industria biotecnológica y farmacéutica. Los ensayos clínicos aleatorios bien controlados son la mejor herramienta que tenemos para evaluar la seguridad y eficacia de los medicamentos antes de que salgan al mercado. Pero los ensayos son demasiado pequeños y demasiado selectivos para proporcionar una visión representativa del perfil de seguridad de un medicamento una vez que sale al mercado y empieza a ser prescrito a muchos pacientes.

Lo más probable es que muchos lectores de esta columna hayan tenido una reacción adversa a un medicamento o que un miembro de su familia la haya experimentado. Una estimación del número de reacciones adversas por medicamentos publicada en 1998 en la revista de la Asociación Médica de EE UU (JAMA) concluyó que las reacciones adversas estaban entre la cuarta y sexta causa de mortalidad en EE.UU [Nota del editor: más recientemente algunos expertos han calculado que son la tercera o cuarta].

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)

Ese informe, basado en datos de la década de 1990, no ocasionó los cambios que muchos esperaban. Se podría pensar que 20 años más tarde, en la era del Internet, donde potentes herramientas de tecnología de la información están al alcance de muchos, los efectos secundarios de los medicamentos se notificarían detalladamente de forma rutinaria y en tiempo real.

Pero esto no ha pasado. En 2010 sólo se notificaron a la FDA alrededor de 500.000, una décima parte de la cantidad estimada de reacciones adversas graves. Las cosas han mejorado un poco en los últimos dos años en los que según los datos de la FDA se han notificado cerca de 700.000 casos de hospitalizaciones, de situaciones que pusieron en peligro la vida, y otras reacciones adversas graves. Pero la baja notificación sigue siendo la norma. Si mi padre no hubiera pedido a su médico dos semanas más tarde que presentara un informe Medwatch, estoy seguro que su caso hubiera quedado sin notificarse como sucede con el gran mayoría de los pacientes que sufren efectos secundarios graves.

El sistema de la vigilancia de seguridad de los medicamentos que entran en el mercado es un desastre y siempre lo ha sido. Los médicos están ocupados, y tienen que manejar un montón de papeles. La FDA no tiene los recursos para hacer un monitoreo riguroso de la seguridad de los medicamentos tras su comercialización, por lo que concentra la mayor parte de su energía en la revisión de los datos de los ensayos clínicos controlados que se realizan antes de autorizar la comercialización de un producto. Se exige que la industria farmacéutica transmita los informes de eventos adversos graves a los reguladores, pero esta obligación siempre se ha percibido como un costo y se le ha dado baja prioridad. Últimamente, la industria ha tratado de reducir los costos del control de la seguridad de los medicamentos subcontratando este trabajo en India, como el Wall Street Journal ha descrito recientemente.

En 2006, la revista Drug Safety publicó los resultados de una revisión sistemática de la falta de notificación de efectos adversos en 37 estudios realizados en 12 países; la tasa media de la falta de notificación fue del 94%. Otro estudio publicado tres años más tarde en la misma revista encontró que la falta de notificación de eventos adversos se debía principalmente a la ignorancia del médico, o su miedo a hacer el ridículo al informar solamente una sospecha de reacción adversa medicamentosa, o por procrastinar, por indiferencia, por inseguridad, o complacencia. Utilizando una lógica un tanto torcida, los investigadores encontraron que muchos médicos no informaron sobre eventos adversos porque creían que la FDA sólo permite la comercialización de medicamentos seguros. Al parecer, estos médicos no se dan cuenta de que los reguladores necesitan obtener la información de alguna parte.

Dado mi trabajo como periodista de biotecnología, hace mucho tiempo que soy consciente de las debilidades sistémicas de las notificaciones de eventos adversos. He escrito sobre el problema. Pero una cosa es escribir en abstracto, y otra cosa es cuando uno de tus seres queridos se ve afectado por esas debilidades sistémicas.

Cuando me enteré de lo que pasó, fui inmediatamente a leer en el etiquetado/ficha técnica del medicamento la información sobre las recomendaciones de prescripción y las advertencias que la FDA había aprobado. Como en el caso de todos los

[Type text]

anticoagulantes, se incluía información sobre el riesgo de episodios de sangrado. Pero no vi una Caja Negra de advertencia, nada que pudiera sugerir que podría darse una reacción adversa tan grave como la experimentada por mi padre. El médico de mi papá no tenía ninguna información que le hiciera vigilar la posibilidad de que mi padre pudiera sufrir una reacción tan peligrosa. Yo todavía no sé si los beneficios de esta droga superan sus riesgos. Nadie lo sabe, porque los médicos no siempre reportan este tipo de problemas.

Me puse a pensar sobre los mejores consejos que podría ofrecer a otras personas que se encontraran en situaciones semejantes. Lo primero sería que los pacientes insistan a sus médicos para que manden un informe Medwatch cada vez que tengan una reacción adversa grave a un medicamento.

Pero los pacientes también pueden manejar el asunto por su cuenta. La FDA ha hecho posible que los pacientes y los usuarios puedan presentar sus propios informes a Medwatch por vía electrónica (todo lo que hay que hacer es ir Medwatch, y hacer clic en el botón azul que dice "consumidor / paciente"). También hay páginas de Internet que son fáciles de utilizar como PatientsLikeMe y Iodine, donde los pacientes pueden compartir sus experiencias con los medicamentos, tanto buenas como malas. Muchos investigadores miran con recelo la información que proporcionan los pacientes que no están participando en un ensayo clínico controlado, pero la información que comparte cualquier paciente en blogs o páginas populares de la Web puede ser valiosa cuando participan un gran número de pacientes y se combina con datos de otras fuentes, tales como las reclamaciones a los seguros o la base de datos de la FDA.

Esto son sólo unos primeros pasos en la dirección correcta. Hasta que los médicos se tomen más en serio la notificación de los eventos adversos y consideren que forma parte de su responsabilidad profesional vamos a seguir buscando a tuestas, en la oscuridad, información sobre la seguridad de los fármacos. Si no nos dedicamos a mejorar el sistema utilizando métodos modernos de captura y análisis de datos, y tal vez incluso con sanciones financieras a los profesionales médicos que no reporten los eventos adversos, poco va a cambiar. Seguiremos escuchando historias sobre el próximo Vioxx o Avandia, que nos conmocionaran y nos indignaran.

Va a ser difícil llegar a tener un sistema de notificaciones adversas confiable y oportuno, pero es una inversión que vale la pena. La gente de la industria farmacéutica y biotecnológica, que habla mucho sobre su deseo de servir a los pacientes, debe asumir una mayor responsabilidad y trabajar con grupos de médicos, la FDA y empresarios inteligentes para crear un sistema moderno de vigilancia de seguridad de los medicamentos.

La homeopatía: Canadá, Australia y el Reino Unido

Información aparecida en e-drug, 16 y 18 de marzo de 2015
Resumida y traducida por Salud y Fármacos

El 16 de marzo, Larry Sasich, informó de que el 13 de marzo el programa de televisión canadiense Market Place se centró en la regulación de productos homeopáticos y por ende en la de los productos naturales para la salud. El programa, además de ser

Beletrín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)
muy informativo, mostró cómo los productores de Market Place lograron que Health Canada otorgara el permiso de comercialización para un producto pediátrico. La única evidencia de seguridad y eficacia que tuvieron que presentar fueron fotocopias de las monografías de los dos productos homeopáticos que habían sacado de un viejo libro de texto.

En este enlace se puede acceder al programa de 22 minutos (en inglés) <http://www.cbc.ca/marketplace/episodes/2014-2015/drugstore-remedies-licence-to-deceive>

Ken Harvey informó de que la agencia australiana, National Health and Medical Research Council (NHMRC), ha publicado sus recomendaciones sobre la homeopatía, y está disponible en el siguiente enlace (inglés)
http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/media_releases/nhmrc_releases_statement_and_advice_on_homeopathy140311.pdf o <http://tinyurl.com/lfj3coo>

Basicamente el NHMRC llegó a la conclusión de que no hay evidencia que demuestre que la homeopatía es efectiva para tratar problemas de salud. Llegaron a esta conclusión después de hacer una revisión rigurosa de la literatura existente. De los 1800 documentos que se identificaron, 225 cumplieron con los criterios de inclusión.

La revisión no logró identificar estudios de buena calidad, bien diseñados y con un número suficiente de participantes, que permitieran afirmar que la homeopatía funciona mejor que el placebo, o que ocasiona mejoras a la salud semejantes a otros tratamientos. Los resultados de este estudio están disponibles en <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications/cam02>

El director ejecutivo de la agencia enfatizó que no se debe utilizar la homeopatía para tratar problemas de salud crónicos, graves o que pueden convertirse en graves. "Los que escogen la homeopatía pueden poner en riesgo su salud si rechazan o atrasan los tratamientos que han probado ser efectivos o seguros. Los que estén considerando si quieren utilizar homeopatía deberían solicitar consejo a un profesional de la salud y mientras tanto seguir consumiendo el tratamiento prescrito". Enfatizó que los profesionales de la salud deben ofrecer tratamientos y terapias basados en la mejor evidencia disponible.

Finalmente Murat Civaner compartió un documento sobre la homeopatía producido por la House of Commons del Reino Unido: Ver en <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200910/cmselect/cmselect/45/4502.htm> y la conclusión en <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200910/cmselect/cmselect/45/4507.htm>. La conclusión del documento es que cuando el servicio de salud prescribe o entrega servicios de homeopatía y la agencia reguladora otorga permisos de comercialización a productos homeopáticos, el gobierno podría estar aparentando que apoya los tratamientos homeopáticos como eficaces. "Para mantener la confianza y seguridad del paciente, así como su posibilidad de elegir, el Gobierno no debe avalar el uso de tratamientos placebo, incluyendo la homeopatía. La homeopatía no debería financiarse a través del Sistema Nacional de Salud (NHS) y la agencia reguladora (MHRA) debería dejar de autorizar la comercialización de productos homeopáticos".

Prescripción

Dabigatrán (Pradaxa®): trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

Rev Prescrire 2015; 35 (377): 171-172

Traducido por Salud y Fármacos

- Warfarina sigue siendo el tratamiento estándar

El dabigatrán no ha demostrado ser más efectivo que la warfarina en tres estudios de "no inferioridad". Menos hemorragias pero más eventos coronarios agudos con dabigatrán, y aún sin antídoto.

Normalmente, el tratamiento inicial para la trombosis venosa profunda o el embolismo pulmonar consiste en inyecciones subcutáneas de heparina de bajo peso molecular (HBPM), aunque en pacientes con insuficiencia renal severa es preferible una heparina no fraccionada [1]. Para prevenir la recurrencia de eventos tromboembólicos, el tratamiento de al menos tres meses con una HBPM o con warfarina ajustando la dosis tiene un balance riesgo-beneficio similar. Podría considerarse la prolongación de la terapia anticoagulante durante más de tres meses en pacientes sin un factor desencadenante identificado, trombofilia, o trombosis venosa profunda recurrente, siempre que el riesgo de hemorragia permanezca bajo [1].

Dabigatrán (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim), un anticoagulante oral que actúa inhibiendo la trombina, ha sido aprobado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, y para la prevención de las recurrencias. La evaluación clínica de rivaroxabán, un anticoagulante oral que actúa inhibiendo el factor Xa, no ha demostrado ofrecer ventajas sobre el tratamiento estándar en esta indicación [1] ¿Qué pasa con dabigatrán?

No mejor que warfarina. La evaluación clínica de dabigatrán en esta indicación se basó principalmente en tres ensayos clínicos aleatorios, de doble ciego, de "no inferioridad" en comparación con warfarina (a) [2-5].

Re-cover I y II, dos ensayos con protocolos similares, compararon dabigatrán y warfarina durante un periodo de seis meses tras una terapia inicial con heparina de al menos cinco días, y en un total de 5.100 pacientes [2-4]. La tasa de mortalidad general fue similar, aproximadamente un 2% [2]. La tasa de recurrencia no ofreció diferencias significativas entre ambos grupos: el embolismo pulmonar se produjo, respectivamente, en un 1,1% y 1,0% de los pacientes, y la trombosis venosa profunda en un 1,8% y 1,5% de los pacientes [2].

El estudio Re-medy comparó la profilaxis con dabigatrán y warfarina a largo plazo (entre seis meses y tres años) en 2.856 pacientes tras una terapia anticoagulante inicial con una duración entre tres y 12 meses [2,5]. La tasa de mortalidad general fue similar, aproximadamente 1,2% [2]. Igualmente, las tasas de recurrencia no fueron significativamente diferentes: el embolismo pulmonar se produjo respectivamente en 0,7% y 0,4% de los pacientes tratados con dabigatrán y warfarina, y la trombosis venosa profunda sintomática se produjo en un 1,2% y 0,9% de los pacientes [2].

Menos eventos hemorrágicos graves pero más eventos coronarios agudos. En los ensayos aleatorizados de doble ciego en los que se comparaba dabigatrán frente a warfarina, la frecuencia de eventos adversos fue similar con los dos anticoagulantes (afectando aproximadamente al 70% de los pacientes), así como de eventos adversos graves (aproximadamente el 14% de los pacientes) [2].

Se produjeron hemorragias en el 14% y 20%, respectivamente, de los pacientes tratados con dabigatrán y warfarina en los estudios Re-cover I y II, y en el respectivamente 19% y 26% de los pacientes en el estudio Re-medy [2]. La hemorragia gastrointestinal fue más frecuente con dabigatrán que con warfarina (2,9% frente a 2,2% en Re-cover I y II, y 3% frente a 2,2% en Re-medy), pero los eventos hemorrágicos graves fueron menos frecuentes con dabigatrán (1% frente a 1,6% en Re-cover I y II, una diferencia estadísticamente significativa; 0,9% frente a 1,8% en Re-medy, una diferencia no significativa) [2,5].

Dabigatrán se asoció con un incremento de la tasa de infarto de miocardio y angina inestable (0,4% frente a 0,2% en Re-cover I y II; 1% frente a 0,2% en Re-medy; sin análisis estadístico) [2]. Se notificó un aumento similar de eventos coronarios agudos en un estudio de dabigatrán en pacientes con fibrilación auricular [2].

Sin antídoto ni test de coagulación rutinario a comienzos de 2015. A comienzos de 2015, aún no había un antídoto para dabigatrán ni un test de coagulación rutinario para ajustar la dosis [6,7]. Varias situaciones pueden producir una sobredosis de dabigatrán y de este modo aumentar el riesgo de hemorragia, incluyendo incluso la insuficiencia renal leve, edad avanzada, sobrepeso y bajo peso, la apertura de las cápsulas, e interacciones farmacológicas [2,6].

En la práctica. En comparación con warfarina con ajuste de dosis, dabigatrán no proporciona ventajas tangibles para pacientes con embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda.

Notas

a- El estudio Re-Sonate comparó ses meses de tratamiento con dabigatrán frente a un placebo en 1.343 pacientes tratados inicialmente con un anticoagulante oral durante varios meses. Dabigatrán redujo el riesgo de trombosis venosa profunda recurrente (0,3% frente al 35% con placebo) y de embolismo pulmonar (0,1% frente a 2,1%), pero no redujo significativamente la mortalidad (0% frente a 0,3%) (refs. 2,5).

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Boehringer Ingelheim nos proporcionó documentos administrativos y artículos publicados.

1. Prescrire Editorial Staff. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Part 2 - prevention of recurrences: warfarin or low-molecular-weight heparin for at least 3 months. *Prescrire Int* 2013;22(138):129-133.
2. EMA – CHMP. Assessment report for Pradaxa EMEA/H/C/829/II/48/G. 25 de abril, 2014: 148 páginas.
3. Schulman S et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361 (24):2342-2352.
4. Schulman S et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129 (7):764-772.

[Type text]

5. Schulman S et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368 (8): 709-718.
6. Prescrire Editorial Staff. Bleeding with dabigatran, rivaroxaban and apixaban. No antidote, and little clinical experience. *Prescrire Int* 2013;22(139):155-159.
7. Prescrire Rédaction. 2-5-4. Patients sous dabigatran. *Rev Prescrire* 2014;34(374 suppl. interactions médicamenteuses).

Estatinas. Dos estudios apoyan las guías que recomiendan un mayor uso de estatinas (2 studies back guidelines for wider use of statins)

Andrew Pollack

The New York Times, 14 de julio de 2015

<http://www.nytimes.com/2015/07/15/health/broader-statin-use-gets-support-from-2-new-studies.html?smid=nytcore-ipad-share&smprod=nytcore-ipad>

Traducido por Salud y Fármacos

Dos estudios publicados el 14 de julio apoyan a las polémicas nuevas directrices para el tratamiento del colesterol que aumentarían el número de estadounidenses a quienes se les recomendaría estatinas para reducir el colesterol.

Uno de los estudios sugiere que las nuevas directrices identifican mejor que las anteriores a las personas que están realmente en riesgo de sufrir un ataque al corazón y deben tomar estatinas. El otro sugiere que tratar a las personas siguiendo las recomendaciones de las nuevas guías sería rentable, incluso teniendo en cuenta el enorme aumento del uso de estatinas que produciría.

Los nuevos estudios no son ensayos clínicos de gran tamaño que puedan definitivamente resolver la controversia en torno a si se debe ampliar el tratamiento farmacológico a millones de personas con la esperanza de prevenir las enfermedades cardiovasculares, la principal causa de muerte de los estadounidenses. Pero podrían ayudar a disipar algunas de las críticas que se habían hecho a las de las nuevas directrices y fortalecer la posición de quienes sostienen que el tratamiento debe ampliarse a más personas.

Según el editorial que acompaña la publicación de los de los estudios en *JAMA*, una revista de la Asociación Médica Americana "Ya no se cuestiona si se debe ofrecer el tratamiento con estatinas para la prevención primaria, y ahora debería haber menos dudas sobre cómo tratar y a quien". Los autores del editorial son el Dr. Philip Greenland de la Universidad Northwestern, quien también es editor senior de la revista *JAMA*, y el Dr. Michael S. Lauer del Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre de EE UU.

Un estudio publicado el año pasado [1] estimó que 56 millones de adultos estadounidenses, o casi la mitad de los de 40 a 75 años de edad, deberían tomar estatinas en virtud de las nuevas directrices, en comparación con 43,2 millones, o 37,5%, si se utilizaran las anteriores. En este momento, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, uno de cada cuatro adultos de esa edad toma estatinas.

Las directrices [2], emitidas por las dos asociaciones principales de cardiología en noviembre de 2013, se distancian de intentar

Beletrín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)
reducir el colesterol a determinados niveles objetivos. En lugar de ello, se insta a considerar el tratamiento con estatinas a los pacientes que tengan un riesgo general de 7,5% de tener un ataque al corazón o un derrame cerebral en los próximos 10 años. El riesgo se puede calcular utilizando una herramienta, disponible en Internet, que considera factores tales como el género, la edad, la raza, el colesterol total, la presión arterial sistólica y la condición de fumador.

Las directrices fueron cuestionadas casi tan pronto como se dieron a conocer [3]. Los críticos dijeron que la herramienta para calcular el riesgo exageraba enormemente el riesgo de desarrollar un problema de corazón y que las nuevas directrices llevarían a millones de personas adicionales a tomar estatinas, exponiéndolas a posibles efectos secundarios como dolor o daño muscular sin aportar muchos beneficios para el paciente.

Ese debate continúa tras el lanzamiento de los nuevos estudios.

"Estos dos artículos indican que las nuevas directrices te permiten tratar a más personas y ofrecer mejores resultados a un costo razonable", dijo el Dr. Harlan Krumholz, cardiólogo de la Universidad de Yale, que no participó en los estudios. Pero algunos dicen que los estudios tienen demasiados defectos para ser convincentes.

El Dr. Steven E. Nissen, presidente de medicina cardiovascular de la Clínica Cleveland dijo: "No creo que sean terriblemente informativos y no creo que cambien nuestra forma de pensar".

Uno de los nuevos estudios [4] incluyó a 2.435 personas que no tomaban estatinas y que, como parte del estudio longitudinal de larga duración sobre la salud cardiovascular Framingham, se sometieron a una prueba de calcio en sus arterias coronarias entre 2002 y 2005.

Los autores identificaron a los participantes que hubieran sido elegibles a recibir tratamiento con estatinas según las nuevas directrices y con las guías anteriores. Al saber lo que ha sucedido a esas personas durante los siguientes nueve años, los investigadores pudieron determinar cuál de las guías fue capaz de predecir mejor las personas que desarrollarían problemas cardiovasculares, un indicador de que se hubieran podido beneficiar de tomar una estatina.

Como era de esperar, había muchas más personas elegibles para recibir estatinas siguiendo las nuevas directrices – 39% de los participantes en el estudio, comparado con sólo el 14% por ciento según las guías anteriores.

Entre las personas que según las anteriores guías podían beneficiarse de las estatinas, el 6,9% tuvo un ataque al corazón o un derrame cerebral o murió por enfermedad coronaria durante los siguientes nueve años. Entre las personas elegibles para las estatinas en virtud de las nuevas directrices, la cifra fue de 6,3%, casi igual de alta.

Eso sugiere que las nuevas directrices no incrementan el tratamiento de muchas más personas que no necesitan estatinas.

"Las personas que son elegibles para las estatinas bajo las nuevas guías parecen tener el mismo riesgo-beneficio por las estatinas

[Type text]

que las personas elegibles bajo las pautas de 2004", dijo el autor principal del estudio, el Dr. Udo Hoffmann, jefe de imagen cardiovascular del hospital General de Massachusetts. El estudio fue financiado por los Institutos Nacionales de Salud.

Además, sólo el uno por ciento de los participantes que según las nuevas directrices no era elegible para el tratamiento con estatinas sufrió un ataque al corazón o un derrame cerebral durante los nueve años, en comparación con el 2,4% de los que no eran elegibles a recibir tratamiento bajo las pautas anteriores. Así que las nuevas directrices discriminaron mejor entre los que deben y no deben recibir estatinas.

Los críticos dijeron que el estudio realmente no probó si las estatinas aportaron beneficios a estas personas. También dijeron que el estudio era demasiado pequeño para llegar a conclusiones contundentes. Entre otras cosas, casi todos los participantes eran blancos.

El otro estudio [5] documentó que el tratamiento de los pacientes que tienen un riesgo de 7,5% de sufrir un ataque al corazón o un derrame cerebral durante la próxima década - el umbral para recomendar el uso de estatinas en virtud de las nuevas directrices - era rentable, a pesar de que aumentaba el número de personas en tratamiento. Si se utilizara una definición más generosa de la rentabilidad, incluso sería rentable para dar estatinas a personas que tienen un riesgo mayor que 3% de tener una ataque al corazón o un derrame cerebral en los próximos diez años, un escenario bajo el cual dos tercios de los adultos 40 a 75 estarían tomando los medicamentos.

"Es una buena relación calidad-precio", dijo el autor principal, Ankur Pandya, profesor asistente de la Facultad de Salud Pública de la Universidad de Harvard.

El estudio, también financiado por el NIH, se basa en una simulación electrónica (por ordenador) de una población representativa de adultos estadounidenses. Al igual que todos los estudios que utilizan este método, las conclusiones dependen de las suposiciones que se utilizan y de los datos seleccionados.

Las directrices de colesterol emitidas en 2013 todavía no parecen haber alterado mucho la práctica médica. El Dr. Michael Blaha, director de la investigación clínica en el Centro Ciccarone Johns Hopkins para la Prevención de Enfermedades del Corazón, dijo que una encuesta no científica llevada a cabo por el Colegio Americano de Cardiología encontró que la aprobación de las directrices era "muy variable" y "no lo que los redactores de las guías habrían esperado".

Entre los médicos de atención primaria, la adopción de las nuevas recomendaciones todavía ha sido más lenta en popularizarse. Según IMS Health, una compañía de información de atención médica, uno de los indicadores es que en el 2014 no hubo un aumento importante de las recetas de estatinas. Las estatinas más utilizadas son los equivalentes genéricos de Lipitor y Zocor.

Nota del Editor: Para más información, ver <http://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/feb2014/p2014215/>

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)

Referencias

1. Pencina M. et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *NEJM* 2014 014;370:1422-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1315665 <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1315665>
2. ACC/AHA. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation* 2013, doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a <https://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a>
3. Gina Kolata. Bumps in the road to new cholesterol guidelines. *The New York Times*, 25 de noviembre de 2013. http://www.nytimes.com/2013/11/26/health/heart-and-stroke-study-hit-by-a-wave-of-criticism.html?_r=1
4. Purnani et al. Guideline-Based statin eligibility, coronary artery calcification, and cardiovascular events. *JAMA* 2015; 314(2):134-141. doi:10.1001/jama.2015.7515.
5. Pandya A et al. Cost-effectiveness of 10-year risk thresholds for initiation of statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA* 2015;314(2):142-150. doi:10.1001/jama.2015.6822 <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2396476>

Lenalidomida (Revlimid®) y síndromes mielodisplásicos

Revue Prescrire 2015; 35(375):8

Traducido por Salud y Fármacos

Es preferible hacer transfusiones, a pesar de sus inconvenientes.

La anemia crónica es la manifestación principal de los síndromes mielodisplásicos asociados a la delección aislada del cromosoma 5q. El tratamiento es principalmente sintomático para pacientes con un riesgo "bajo" o "intermedio-1" de transformación a leucemia mielogénica aguda o muerte prematura. El pilar principal del tratamiento consiste en transfusiones de repetición, que son molestas y conllevan un riesgo de sobrecarga de hierro que pueden producir trastornos hepáticos y cardíacos.

Lenalidomida (Revlimid®, Celgen) está autorizado para pacientes con síndromes mielodisplásicos debido a la delección aislada del 5q, clasificado como riesgo bajo o intermedio-1, y que reciben transfusiones frecuentes.

La evaluación clínica en este marco se basa en un único ensayo controlado con placebo efectuado en 205 pacientes. El hecho de que el 84% de los pacientes en el grupo placebo recibiera lenalidomida tras las primeras 16 semanas del ensayo descarta cualquier análisis significativo del impacto sobre la supervivencia o sobre el riesgo de transformación a leucemia mielogénica aguda.

En este ensayo, la proporción de pacientes que no requirieron transfusiones durante al menos 26 semanas y cuya concentración de hemoglobina ascendió en al menos 1 gr/dl fue del 55% con lenalidomida 10 mg frente al 6% con placebo seguido de lenalidomida.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con lenalidomida durante las primeras 16 semanas del ensayo experimentaron efectos adversos graves, incluyendo neutropenia, trombocitopenia y trombosis, en particular. El riesgo a largo plazo de otras neoplasias es probable. Además, lenalidomida puede interactuar con muchos otros fármacos.

[Type text]

En la práctica, puede considerarse la prescripción de lenalidomida a pacientes en los que las transfusiones de repetición resultan demasiado molestas o presentan numerosos efectos adversos. Sin embargo, incluso en esta situación compleja, el balance riesgo-beneficio de lenalidomida resulta altamente incierto: los efectos adversos son frecuentes y potencialmente graves, y se desconoce el efecto a largo plazo sobre la supervivencia.

ASCO busca ayudar a los pacientes a evaluar el valor de la terapia contra el cáncer (*ASCO looking to help patients assess value of cancer therapy*)

Pharmacy Practice News, 23 de junio de 2015

http://www.pharmacypracticenews.com/ViewArticle.aspx?ses=ogst&d=Web+Exclusive&d_id=239&i=June+2015&i_id=1192&id=32802

Traducido por Salud y Fármacos

Según la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) el costo del tratamiento del cáncer ha aumentado considerablemente en los últimos años, y una buena parte de ese aumento se debe al precio de los medicamentos. Los medicamentos recién aprobados contra el cáncer cuestan un promedio de US\$10.000 por mes, y algunos más de US\$30.000.

En respuesta, ASCO está desarrollando un marco conceptual para ayudar a los pacientes a valorar estos tratamientos, y solicita comentarios sobre la versión inicial de este marco permitirá para evaluar los beneficios clínicos y los efectos secundarios en relación al costo de los nuevos tratamientos contra el cáncer.

El marco conceptual servirá como base para desarrollar herramientas estandarizadas y de fácil utilización que los médicos puedan discutir con sus pacientes el valor de las nuevas terapias contra el cáncer en comparación con los tratamientos establecidos.

Para la presidente de la ASCO, Julie M. Vose, MD, MBA, FASCO "Hoy día, los problemas más importantes de la atención médica son la eficacia de los tratamientos y sus costos, pero hay algunas herramientas para ayudar a los médicos y a los pacientes a evaluar objetivamente los beneficios, efectos secundarios en relación al costos. Nuestro objetivo es ayudar a los oncólogos y a sus pacientes a evaluar las posibles opciones de tratamiento, utilizando evidencia científica de alta calidad, y haciendo una evaluación reflexiva de las necesidades y objetivos de cada paciente."

El Grupo de Trabajo de Valoración del Tratamiento del Cáncer de ASCO (ASCO's Value in Cancer Care Task Force) preparó el Marco Conceptual con los aportes de oncólogos, defensores de pacientes, representantes de la industria, empresas de seguros de atención médica y otras partes interesadas. ASCO está desarrollando este marco porque el costo del tratamiento cada día afecta más a los pacientes. En EE UU, muchos pacientes pagan una parte significativa de los costos de los medicamentos a través de los deducibles del seguro de salud, los copagos y otros gastos de su propio bolsillo.

"Los pacientes con cáncer cada día están más abrumados por el aumento de los costos de la atención", dijo el Dr. Schnipper, que

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)

Profesor en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Harvard, jefe de Hematología/ Oncología y director clínico del Beth Israel Deaconess Medical Center Cancer Center, ambos en Boston. "Incluso los pacientes con buenos seguros de salud están mal preparados para cubrir el elevado costo de bolsillo de algunas terapias contra el cáncer. Esto ocasiona problemas financieros graves e con demasiada frecuencia incluso la bancarrota".

Los estudios también han demostrado que algunos pacientes con cáncer toman menos medicamentos que los recetados, o debido a su preocupación por el costo no surten las recetas completas,

ASCO propone una metodología para comparar los beneficios clínicos, los efectos secundarios y costos de los regímenes de tratamiento que se han testado y comparado en ensayos clínicos aleatorios.

Los datos sobre los beneficios clínicos y los efectos secundarios de cada régimen se utilizan para calcular una puntuación combinada "Beneficio Neto para la Salud" (NHB). El NHB representa el beneficio adicional que los pacientes pueden esperar recibir de la nueva terapia versus el estándar de cuidado que se utiliza. El NHB se calcula en base a la mejora de la supervivencia global o libre de progresión, y al número y gravedad de los efectos tóxicos. En el caso de los pacientes con cáncer avanzado, se concede un NHB superior a los regímenes que también proporcionan un alivio de los síntomas relacionados con el cáncer o permiten que los pacientes tengan un período sin tratamiento.

El marco se basa en la evidencia científica disponible de alta calidad, procedente de ensayos clínicos aleatorios, incluyendo los datos comúnmente reportados como resultados clínicos y toxicidad. Otras medidas importantes, como la calidad de vida y los resultados informados por los pacientes, no se incluyen en el marco, ya que no se informan de forma lo suficientemente consistente para ser confiable.

El NHB se presenta junto con los pagos que se espera tenga que hacer el paciente para cada uno de los regímenes que se comparan, así como el coste total de adquisición de medicamentos.

"Es muy importante distinguir entre valor y costo", señaló el Dr. Schnipper. "A veces el tratamiento más valioso será el más caro y, a veces no lo será. En última instancia, la definición de "valor" es diferente para cada paciente, depende de las preferencias y circunstancias propias del individuo. Por ejemplo, en el contexto de cáncer avanzado, ¿es más importante la esperanza de vida o la calidad de vida? ¿Es el tratamiento propuesto asequible? Por eso proponemos proporcionar información sobre los beneficios netos para la salud y el costo correspondiente".

El marco está pensado para que los médicos lo puedan utilizar individualmente con cada uno de sus pacientes y no proporcionará resultados generalizables ni hará un ranking de los tratamientos. Una vez que el marco esté finalizado y se adopte como herramienta práctica para uso clínico, los médicos serán capaces de ajustar los parámetros en base a las necesidades de salud de cada paciente, sus preferencias y situación financiera –

[Type text]

el resultado es una evaluación personalizada del valor del tratamiento.

Para demostrar la utilidad potencial del marco, el Grupo de ASCO aplicó su metodología a cuatro escenarios clínicos: cáncer metastásico de pulmón, mieloma múltiple avanzado, cáncer de próstata metastásico y terapia adyuvante para de cáncer de mama HER2-positivo (J Clin Oncol 2015 22 de junio). Los resultados fueron sorprendentes. En algunos escenarios clínicos, el nuevo régimen más caro tenía un NHB mucho más grande que el tratamiento estándar anterior. En otros escenarios, el tratamiento más nuevo y más caro mostró poco o ningún beneficio neto para la salud. Estos son solo ejemplos, y los NHBs para el mismo régimen pueden variar para diferentes tipos de cáncer o lugares de tratamiento, enfatizo la asociación.

ASCO hizo hincapié en que el marco propuesto está destinado a proporcionar información clara para los pacientes, y no debe utilizarse para limitar la elección del paciente. "Este marco es para valorar las opciones, ni para limitarlas," dijo el Dr. Vose. "No debe ser usado para reemplazar el juicio del médico o las preferencias del paciente."

ASCO pidió comentarios; la fecha límite fue el 21 de agosto de 2015.

Ranking de drogas contra el cáncer sugiere que muchas son de poco beneficio Ver en [Economía y Acceso bajo Acceso e innovación](#)

Sarah Boseley

The Guardian, 30 de mayo de 2015

<http://www.theguardian.com/society/2015/may/29/cancer-drugs-effectiveness-score-esmo-rankings>

Traducido por Salud y Fármacos

Diabetes tipo 2: ¿Qué hipoglucemiante emplear, si lo hay, tras metformina?

Revue Prescrire 2014; 34 (374): 922

Traducido por Salud y Fármacos

- Los pacientes con diabetes presentan el riesgo de complicaciones a largo plazo, incluyendo eventos cardiovasculares, retinopatías con pérdida de la agudeza visual, insuficiencia renal severa, neuropatía, y enfermedad arterial en las extremidades inferiores, en ocasiones con necesidad de amputación.
- Para reducir la mortalidad y prevenir los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes, es aconsejable tratar la hipertensión, si está presente, y a los pacientes con la fracción LDL del colesterol elevada prescribir un tipo de estatinas. La metformina parece reducir la mortalidad y prevenir ciertas complicaciones en pacientes con diabetes tipo 2.
- Cuando la metformina no es adecuada o no logra un nivel de HbA1c de aproximadamente el 7%, no hay evidencia de otro hipoglucemiante que reduzca la mortalidad o prevenga las complicaciones a largo plazo de la diabetes.

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)

- Para tratar los niveles altos de glucosa en sangre, a veces es mejor centrarse en la adherencia al tratamiento, el ejercicio, la dieta, o incluso la cirugía en caso de obesidad severa, en lugar de prescribir más hipoglucemiantes con beneficios inciertos.
- Cuando la metformina no es recomendable, las opciones incluyen:
 - abandonar el control glucémico estricto y establecer un objetivo aproximado de HbA1c del 8%; esto puede ser una opción menos razonable para pacientes con expectativa de vida muy larga; reducción del nivel de HbA1c con una sulfonilurea como glibenclamida (basado en los débiles resultados del ensayo Ukpds), o con formas de liberación estándar de gliclazida, glimeprida o glipizida, aunque no hay evidencia de que el balance riesgo-beneficio con estos fármacos sea mejor que el de glibenclamida. Cuando se emplean en monoterapia a dosis máximas, estos fármacos reducen el nivel de HbA1c en aproximadamente un 1,5% de media. Siempre debe tenerse en cuenta el riesgo de hipoglucemia, especialmente en relación con las interacciones farmacológicas y la función renal;
 - si se considera una reducción mayor del nivel de HbA1c, es preferible prescribir una o más inyecciones diarias de insulina.
- Cuando los pacientes no logran un nivel de HbA1c de aproximadamente un 7% con metformina, las opciones incluyen:
 - abandonar el control glucémico estricto y plantear un objetivo aproximado de HbA1c del 8%; esta opción es menos adecuada para pacientes con una expectativa de vida muy larga;
 - añadir una inyección diaria de insulina isófona humana a la metformina, a la vez que se controla el riesgo de hipoglucemia y establecer un objetivo aproximado de HbA1c del 7,5%;
 - cuando el aumento de peso con insulina o la hipoglucemia es un problema importante, se considerará la opción de añadir exenatida o liraglutida a la metformina, caso por caso, dado el incierto balance riesgo-beneficio a largo plazo.
- Para pacientes de edad avanzada, puede ser mejor establecer un objetivo de HbA1c entre 7,5% y 8,5% (o entre 8% y 9% para pacientes muy frágiles).

Esclerosis múltiple. **Dimetil fumarato (Tecfidera®)**

Revue Prescrire 2014; 34(373):813-14

Traducido por Salud y Fármacos

Demasiadas incertidumbres a largo plazo

Resumen

- El tratamiento estándar de "modificación de la enfermedad" para la esclerosis múltiple recidivante-remitente es la inyección de interferón beta, en ausencia de una alternativa mejor.

- Dimetil fumarato (Tecfidera®, Biogen Idec), un ester del ácido fumárico, se ha empleado desde los años 50 en varios procesos industriales y también para el tratamiento de la psoriasis grave. Se ha autorizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple en la Unión Europea, en forma de cápsulas orales. Se desconoce su mecanismo de acción en este contexto, pero el dimetil fumarato se conoce por su capacidad de modulación del sistema inmune.
- La evaluación clínica de dimetil fumarato en la esclerosis múltiple se basa en dos ensayos de doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo con un total de 2.667 pacientes tratados durante dos años. El tratamiento oral con dimetil fumarato (240 mg dos o tres veces al día) redujo la frecuencia de las recaídas, pero no mostró una clara mejoría en la progresión de la discapacidad.
- Los efectos adversos de dimetil fumarato en estos estudios incluyeron: sofocos, náuseas y vómitos, especialmente en la fase inicial del tratamiento; linfopenia y leucopenia; infecciones; y trastornos urinarios, renales y, posiblemente hepáticos. Se necesita más información sobre el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, cáncer, y efectos adversos a largo plazo en general.
- Dimetil fumarato tiene un potencial bajo de interacciones farmacocinéticas, pero no debe administrarse junto con fármacos nefrotóxicos.
- El uso de dimetil fumarato en mujeres embarazadas está poco documentado. Los estudios en animales muestran trastornos reproductivos.
- En la práctica, a mediados de 2014, no hay evidencia de que dimetil fumarato represente un avance terapéutico. Cuando interferón beta no resulta adecuado para los pacientes, dimetil fumarato no tiene un balance riesgo-beneficio mejor que fingolimod, otro fármaco oral. Dimetil fumarato conlleva un riesgo de linfopenia en ocasiones grave, por lo que es necesario un seguimiento regular del recuento de glóbulos blancos.

Nota del Editor: En marzo de 2015, Prescrire International publicó un artículo (Multiple sclerosis: neither natalizumab nor alemtuzumab) diciendo que natalizumab (Tysabri) ha resultado ser más tóxico de lo esperado en pacientes con esclerosis múltiple (se ha informado de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva). También afirmaba que la evaluación de alemtuzumab (Lemtrada) está sesgada por lo que no se pueden evaluar sus posibles ventajas, pero se sabe que tiene efectos adversos graves (reacciones severas relacionadas con la infusión, riesgo de infección y de cáncer asociados a inmunodeficiencia prolongada). En ausencia de mejores opciones, el tratamiento de elección en el caso de la esclerosis múltiple con exacerbaciones intermitentes son las inyecciones con beta-interferon.

H. Pylori. Catorce días es la duración del tratamiento ideal para la erradicación de Helicobacter pylori (*Fourteen days is ideal treatment duration for Helicobacter pylori eradication*) *Cochrane Pearls*, 2014; 441

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)
<http://www.cochraneprimarycare.org/pearls/fourteen-days-ideal-treatment-duration-helicobacter-pylori-eradication>

Traducido por Salud y Fármacos

Pregunta clínica: ¿Cuál es la duración óptima del tratamiento para erradicar la infección por Helicobacter pylori?

En pocas palabras: Para el tratamiento con inhibidor de la bomba de protones (IBP) + claritromicina + amoxicilina (PCA) prolongar la duración del tratamiento de 7 a 10 días o de 10 a 14 días se asocia con una tasa de erradicación significativamente mayor. La duración óptima de la terapia para la PCA y para IBP + amoxicilina + nitroimidazol (PAN) es de al menos 14 días. Se necesitan más datos para confirmar si aumentar la duración de la terapia para el tratamiento nitroimidazol + IBP + claritromicina (PCN) aportaría algún beneficio.

Advertencia: En general, la calidad de la evidencia sobre la persistencia del H. pylori tras la triple terapia con IBP fue moderada debido a las limitaciones del estudio (riesgo de sesgo). Para ciertos subgrupos, la calidad de la evidencia de la persistencia de H. pylori fue baja (por ejemplo, PCN durante 14 días frente a 7 días) o muy baja (por ejemplo, PCN 10 días frente a 7 días) por las limitaciones del estudio.

Contexto: El tratamiento más utilizado para erradicar la infección por H. pylori es un IBP más 2 antibióticos. La duración ideal de la terapia para la erradicación de H. pylori es controvertida, con recomendaciones que van desde 7 a 14 días.

Fuente: Cochrane Systematic Review: Yuan Y et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Reviews*, 2013, Issue 12. Current Art. No.: CD008337. DOI: 10.1002/14651858.CD008337.pub2. Esta revisión incluye 75 estudios que involucraron a 19,415 participantes.

Hepatitis C: Simeprevir (Olysio®)
Rev Prescrire February 2015; 35 (376): 94-95
Traducido por Salud y Fármacos

Una opción para algunos pacientes

Resumen

- La elección de tratamiento para pacientes con hepatitis C crónica depende del genotipo viral y de la situación clínica del paciente. Simeprevir (Olysio®, Janssen Cilag) inhibe la proteasa viral de los genotipos 1 y 4 del virus de la hepatitis C (VHC). Simeprevir está autorizado en la Unión Europea para su uso en combinación con otros antivirales en adultos con hepatitis C crónica.
- En la infección producida por el genotipo 1 del VHC, dos ensayos clínicos con pacientes naive al tratamiento y dos ensayos con pacientes en quienes la combinación peginterferon alfa y ribavirina no había funcionado o que habían recaído mostraron que la eficacia virológica mejoró al añadir simeprevir a la combinación peginterferon alfa y ribavirina. Simeprevir fue menos efectivo cuando la proteasa viral NS3 albergaba la sustitución Q80K.

[Type text]

- Una comparación indirecta de los datos disponibles sugiere que simeprevir tiene una eficacia virológica similar a sofosbuvir y boceprevir, mientras que un estudio presentado en los resúmenes de una conferencia sugiere que “no es inferior” a telaprevir.
- Los resultados de los estudios que evalúan simeprevir sin peginterferon alfa deberían estar disponibles durante 2015. Simeprevir no se ha evaluado en pacientes que no han respondido a la triple terapia. La resistencia cruzada entre simeprevir y otros inhibidores virales de la proteasa es probable. No se han realizado ensayos controlados de simeprevir en pacientes con el genotipo 4 del VHC.
- Los principales efectos adversos conocidos de simeprevir son reacciones cutáneas (incluyendo salpullido y prurito), fotosensibilidad, elevación del nivel de bilirrubina, náuseas y disnea. Estos efectos adversos pueden ser graves e incluso mortales. También es probable que haya un aumento del riesgo de infección. Simeprevir es un sustrato de la P-glicoproteína y otras proteínas de transporte, así como de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, con el consiguiente peligro de múltiples interacciones farmacológicas. La biodisponibilidad de simeprevir parece mayor en pacientes de origen asiático, por lo que están más expuestos a efectos adversos y se debe emplear una dosis menor.
- El tratamiento con simeprevir tiene una duración de 12 semanas, un comprimido diario. El número de comprimidos diario es el mismo que con sofosbuvir y menor que con boceprevir y telaprevir.
- En la práctica, cuando se considera la triple terapia para el tratamiento de la hepatitis C crónica por el genotipo 1 del VHC pero no se puede emplear sofosbuvir, simeprevir parece ser la mejor opción comparado con otros inhibidores de la proteasa viral cuando el virus no alberga la sustitución Q80K. Se tiene que evaluar la eficacia de simeprevir en pacientes que no han respondido a la triple terapia y en pacientes con el genotipo 4 del VHC.

Melanoma. Seguimiento extendido de vemurafenib (Zelboraf®)

Revue Prescrire 2014; 34 (374):893-4

Traducido por Salud y Fármacos

Melanoma metastásico: algunos meses extra de vida, pero muchos efectos adversos

- Análisis posteriores de los resultados del ensayo clínico, no ciego, descrito en la evaluación clínica inicial sugiere que vemurafenib prolonga la supervivencia en una media de unos cuatro meses, en comparación con dacarbazina. Los efectos adversos de vemurafenib son frecuentes y en ocasiones graves. Es necesario tener más datos sobre la toxicidad renal y pancreática y sobre el riesgo de cáncer extracutáneo.

El melanoma metastásico resulta mortal generalmente en unos pocos meses y pocos pacientes sobreviven durante varios años [1]. Fármacos citotóxicos como dacarbazina no han demostrado

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3) tener un impacto sobre la supervivencia [1].

Vemurafenib (Zelboraf®, Roche) está autorizado en la UE desde 2012 para el tratamiento del melanoma metastásico o no resectable con la mutación BRAF V600, que suele estar presente en aproximadamente el 50% de los casos [1]. En 2012, el balance riesgo-beneficio de vemurafenib era incierto: eran necesarios más datos sobre la supervivencia y los efectos adversos eran frecuentes y en ocasiones graves [1]. A finales de 2014, ¿qué más se sabe sobre la eficacia y los efectos adversos de vemurafenib?

Unos cuatro meses de supervivencia adicional. La evaluación inicial de vemurafenib se basó en un ensayo clínico aleatorizado sin ciego (Brim-3) en que se comparaba con la dacarbazina. El estudio incluyó a 675 pacientes con melanoma metastásico (95% de los pacientes) o melanoma no resectable con la mutación BRAF V600 [1].

No hemos hallado otros ensayos clínicos aleatorizados controlados de vemurafenib para esta indicación.

El estudio Brim-3 se interrumpió prematuramente cuando un análisis provisional de los datos mostró una ventaja media de supervivencia de 1,5 meses en el grupo vemurafenib (9,2 frente a 7,7 meses) [1]. Se ofreció el tratamiento con vemurafenib a los pacientes del grupo dacarbazina [1]. Se realizaron otros análisis, no planteados en el protocolo inicial, después de otros dos años de seguimiento cuando aproximadamente el 70% de los pacientes había fallecido [2-5]. Aproximadamente el 25% de los pacientes en el grupo dacarbazina recibieron posteriormente vemurafenib.

El análisis final mostró que la supervivencia media fue cuatro meses más larga en el grupo vemurafenib (unos 14 frente a 10 meses), una diferencia estadísticamente significativa. La tasa estimada de supervivencia al año tras el inicio del tratamiento fue del 56% en el grupo vemurafenib frente al 44% en el grupo dacarbazina [5].

Muchos efectos adversos, en ocasiones graves. Los efectos adversos de vemurafenib son numerosos, frecuentes y en ocasiones graves. Incluyen: cáncer de piel en aproximadamente el 20% de los pacientes, a menudo con aparición en las primeras 7-8 semanas de tratamiento; tumores benignos de piel; reacciones cutáneas (necrólisis epidérmica tóxica y síndrome Stevens-Johnson); alopecia; fotosensibilidad con necesidad de medidas protectoras; diarrea; artralgia y mialgia; prolongación del intervalo QT; y trastornos oculares como uveítis y oclusión de las venas de la retina [1,2].

En el ensayo clínico, los eventos adversos graves afectaron al 73% de los pacientes tratados con vemurafenib frente al 44% de los tratados con dacarbazina. Fueron mortales en el 2% de los pacientes de cada grupo [5].

El 26% de los pacientes tratados con vemurafenib presentaban alteraciones de la función hepática, en comparación con el 6% de los pacientes tratados con dacarbazina [4]. Además, en septiembre de 2013, la compañía notificó 63 casos de daño hepático inducido por fármacos en pacientes tratados con vemurafenib, incluyendo dos casos de insuficiencia hepática. Uno de estos dos pacientes se recuperó tras la retirada de

[Type text]

vemurafenib, mientras que no se notificó el resultado del otro caso [6].

Se han notificado casos de reacciones graves de hipersensibilidad, como anafilaxis y reacciones de hipersensibilidad multiorgánica (DRESS), desde su salida al mercado, además de trastornos inflamatorios cutáneos (paniculitis, vasculitis, eritema nodoso) [2,3].

Toxicidad renal y pancreática, ¿riesgo de neoplasias extracutáneas? Desde la salida al mercado de vemurafenib se han notificado 37 casos de insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) y 9 casos de pancreatitis a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) [7,8]. Se desconoce el papel de vemurafenib en la aparición de estos trastornos.

Además, se notificaron dos casos de carcinoma de células escamosas no cutáneo, 23 nuevas neoplasias no especificadas, tres casos de agravación del cáncer y un caso de recurrencia en pacientes tratados con vemurafenib [3]. El mecanismo de acción de vemurafenib podría acelerar el desarrollo de cáncer [2].

En la práctica: una opción a discutir. En pacientes con melanoma metastático o no resectable con mutación BRAF V600, vemurafenib ofrece varios meses adicionales de supervivencia en comparación con dacarbazina, pero con el coste de numerosos efectos adversos, algunos de los cuales podrían socavar la calidad de vida del paciente. Vemurafenib es una opción terapéutica a considerar, tras informar al paciente de sus limitaciones y sus efectos adversos.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire. En respuesta a nuestra petición de información, Roche nos proporcionó documentos administrativos, artículos publicados, envases y prospectos.

1. Prescrire Editorial Staff. Vemurafenib. Value unclear in metastatic melanoma. *Prescrire Int* 2012; 21(133):288-290.
2. EMA. SPC-Zelboraf. 5 de agosto 2014: 20 páginas.
3. EMA. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation-Zelboraf. 5 de agosto 2014: 8 páginas.
4. Scottish Medicines Consortium. Vemurafenib 240 mg film-coated tablet (Zelboraf). SNC nº (792/12). 8 de noviembre 2013:10 páginas.
5. Mc Arthur GA et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF^{V600F} y BRAF^{V600K} mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014;15(3):323-332 + apéndice, 53 páginas.
6. Health Canada. Zelboraf (vemurafenib) – Association with liver problems – For health professionals. 7 de abril de 2014. healthycanadians.gc.ca acceso 15 de abril 2014: 2 páginas.
7. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of meeting 3-5 September 2012. 5 de octubre 2012: 11-12.
8. EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of meeting 2-5 September 2013. 10 octubre 2013: 23.

El tratamiento del VIH debe comenzar al hacer el diagnóstico, dicen funcionarios de salud de EE UU (H.I.V. treatment should start at diagnosis, U.S. health officials say)
Donald G McNeil

The New York Times, 27 de mayo de

http://www.nytimes.com/2015/05/28/health/hiv-treatment-should-start-with-diagnosis-us-health-officials-say.html?_r=0

Traducido por Salud y Fármacos

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)

Las personas con VIH deben empezar el tratamiento con antirretrovirales en cuanto se enteran que están infectadas, dijeron funcionarios federales de salud el miércoles cuando anunciaron que estaban deteniendo el ensayo clínico de mayor tamaño que jamás se haya hecho para testar el tratamiento precoz, porque sus beneficios ya estaban muy claros.

El estudio se detuvo más de un año antes de lo previsto porque los datos preliminares mostraron que los que recibieron el tratamiento inmediatamente tenían el 53% menos de probabilidades de morir durante el ensayo o de desarrollar el SIDA o de sufrir una enfermedad grave que los que empezaron el tratamiento más tarde.

El estudio proporcionó evidencia fuerte de que el tratamiento precoz salva más vidas, dijeron los funcionarios. Menos de 14 millones de los aproximadamente 35 millones de personas infectadas con el VIH en todo el mundo reciben tratamiento, según ONUSIDA, la agencia de las Naciones Unidas de la lucha contra el SIDA. En los EE UU, sólo unos 450.000 de los aproximadamente 1,2 millones de infectados por VIH están en tratamiento, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).

"Este es otro incentivo para que la gente se haga la prueba y empiece la terapia pronto, porque se beneficiarán", dijo el Dr. Anthony S. Fauci, director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, que patrocinó el estudio. "Cuanto antes mejor."

Aunque los CDC recomiendan tratamiento inmediato, en noviembre sólo el 37% de los estadounidenses infectados tenían recetas para los medicamentos. Los CDC lo atribuyeron a una combinación de factores, entre ellos a que hay personas VIH-positivas que no han recibido los resultados de sus pruebas, otras que no tienen seguro de salud y por lo tanto no tienen acceso a los médicos o no pueden pagar los medicamentos, y aquellos cuyos médicos no están familiarizados con las pautas de tratamiento.

A nivel internacional, no hay suficiente dinero para tratar a los que ya están enfermos con medicamentos antirretrovirales, y mucho menos a los que aún no muestran síntomas. El Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria se encuentra en una lucha constante para recaudar dinero y PEPFAR (el Plan de Emergencia del Presidente para el Alivio del SIDA) ha contado esencialmente con los mismos recursos desde 2010. Otorgar tratamiento a las personas VIH positivas de los países pobres y de medianos ingresos del mundo costaría casi US\$20.000 millones, aproximadamente el triple de los US\$6.300 millones anuales que ahora se dedican a eso, dijo ONUSIDA.

"Este es un momento decisivo para la justicia social", dijo Michel Sidibé, director ejecutivo de ONUSIDA. "La gente va a tener miedo, y dirán: '¡Oh, es mucho dinero'. Pero esto pone fin al falso debate sobre si se debe pagar por el tratamiento".

Muchos investigadores y defensores de los pacientes con SIDA han sostenido durante mucho tiempo - en función de sus propias observaciones y estudios más pequeños - que el tratamiento debe comenzar inmediatamente. El ensayo que se interrumpió el miércoles es el primer ensayo clínico de gran tamaño que se

[Type text]

diseñó para generar evidencia de que los pacientes viven más tiempo y están más saludables si toman medicamentos inmediatamente.

"Esto es fantástico", dijo la doctora Susan P. Buchbinder, directora de investigación en la prevención VIH para el Departamento de Salud Pública de San Francisco. Su departamento comenzó a recomendar el tratamiento inmediato en 2010, y las nuevas infecciones en esa ciudad han disminuido sustancialmente desde entonces. "La evidencia se ha estado generando desde hace bastante tiempo, pero ahora está claro que hay que ofrecer tratamiento a estas personas inmediatamente y decirles por qué es beneficioso".

La ciudad de Nueva York ha recomendado el tratamiento inmediato desde 2011, pero aún no ha logrado el éxito de San Francisco, en parte debido a que San Francisco es una ciudad más pequeña en la que hay muchos especialistas en SIDA que han hecho sus residencias juntos y han aprendido los mismos protocolos de tratamiento.

"La mayoría de los médicos en Nueva York están prescribiendo medicamentos inmediatamente para los pacientes recién diagnosticados", dijo el Dr. Demetre C. Daskalakis, comisionado adjunto del departamento de salud para la prevención y control del VIH / SIDA de la ciudad. "Con este estudio, hemos encontrado la respuesta definitiva: Tratar el VIH es bueno para la salud personal y pública. La publicación de los datos de una fuente tan confiable debe borrar cualquier duda".

El Dr. Julio Montaner, ex presidente de la Sociedad Internacional del Sida que escribió en 2006 un artículo de referencia en el *Lancet* argumentando que el tratamiento antirretroviral universal era la mejor manera de frenar la epidemia del SIDA, dijo que el estudio "confirma lo que hemos estado diciendo durante años".

El tratamiento inmediato también impide que los pacientes transmitan la enfermedad. Varios otros estudios han demostrado que las personas que toman sus medicamentos regularmente tienen más de un 90 por ciento menos de probabilidades de infectar a otras personas, incluyendo los cónyuges con los que tienen relaciones sexuales frecuentes sin protección.

En EE UU, muchos pacientes dudan en empezar a tomar medicamentos mientras se sienten sanos porque han oído informes de efectos secundarios severos. Los primeros medicamentos antirretrovirales que se prescribían a mediados de la década de 1990 a menudo causaban erupciones, acumulación de grasa abdominal y pérdida de sensibilidad en los dedos de manos y pies. Pero los tratamientos modernos - muchos basados en tenofovir, que se aprobó en 2001 pero tardó algunos años en ser ampliamente utilizado - tienen muchos menos efectos secundarios.

El Start trial - abreviatura de Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (Calendario Estratégico de Tratamiento Antirretroviral) - inscribió a sus primeros pacientes en 2009, pero fue anunciado públicamente en 2011. Cuando se interrumpió, había dado seguimiento a 4.685 hombres y mujeres infectadas por VIH en 35 países. Fue diseñado para resolver la controversia sobre cuándo comenzar el tratamiento. En ese momento, las directrices para médicos estadounidenses decían

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3) que se debía iniciar la terapia cuando el recuento de CD4 de un paciente estaba por debajo de 500, mientras que la OMS recomendaba esperar hasta que es inferior a 350.

El recuento se refiere al número de células CD4 por milímetro cúbico de sangre. Los CD4 son glóbulos blancos que actúan como centinelas del sistema inmune y son el blanco principal del virus. Cuando el recuento está por debajo de 200, se dice que el paciente tiene "sida" y está en alto riesgo de morir por otras infecciones oportunistas como la tuberculosis o el sarcoma de Kaposi o varias neumonías. Un recuento normal de CD4 en una persona sana es de 500 a 1.200.

Las directrices de la OMS se modificaron en 2013. Apoyaron el tratamiento con un recuento de 500 como ideal, pero reconocieron que en países pobres era más práctico iniciar el tratamiento a los 350. También dijeron que el tratamiento se debe iniciar inmediatamente, sin tener en cuenta el recuento, en las personas con tuberculosis activa, con hepatitis B y enfermedad hepática severa, las personas cuyas parejas no están infectadas, las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y los niños menores de 5 años.

El comité de la OMS que establece las pautas de tratamiento tiene previsto emitir nuevas pautas pronto y tiene previsto reunirse el próximo mes de junio.

El Dr. James D. Neaton, bioestadístico de la Universidad de Minnesota e investigador principal del ensayo Start, fue quien hizo el anuncio con el Dr. Fauci en una conferencia de prensa telefónica, y dijo que pensaba que el estudio haría que la OMS y muchos países reconsiderasen sus directrices.

Los infectados por VIH con recuentos superiores a 500 fueron incluidos en el ensayo Start. La mitad recibieron medicamentos de inmediato, y la otra mitad cuando alcanzaron un recuento de 350 o tuvieron un evento relacionado con el SIDA, como una enfermedad que normalmente se convierte en grave sólo en pacientes con un sistema inmune deprimido.

Un comité independiente responsable de monitorear la seguridad de los participantes en el ensayo analizó los datos preliminares de hace dos meses y encontró que 86 de los que estaban en el grupo de tratamiento diferido habían muerto, desarrollado el SIDA o sufrido un evento serio no relacionado con el SIDA, como un problema de corazón, enfermedad hepática o renal o el cáncer, mientras que esto solo había acontecido a 41 de los del grupo que recibieron el tratamiento inmediato. Esa diferencia del 53% era lo suficientemente grande como para recomendar detener el ensayo.

El Dr. Fauci, que ha estado tratando a pacientes con SIDA durante casi 35 años, dijo el miércoles que no tenía "ninguna duda de cómo iba a salir [el ensayo]", pero era necesario tener evidencia científica fuerte para poder recomendar cambios en la política.

Nota del Editor. En nuestra opinión este ensayo clínico no fue ético. No había equipoise, los que lo diseñaron solo querían confirmar que iniciar el tratamiento tempranamente era beneficioso. ¿Hubieran aceptado que alguno de sus familiares, o ellos mismos, hubieran estado en el grupo control? ¿Cuánta gente tiene que morir para producir más

evidencia de lo que ya se sabe? ¿O es que la ciudades de San Francisco y Nueva York fueron negligentes al cambiar su pauta de tratamiento? La

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)
respuesta de Fauci, lo aclara.

Farmacia y Dispensación

España. La botica española está, en lo asistencial, en las 'antípodas' de Australia

Alberto Cornejo

El Global, 24 de julio de 2015

<http://www.elglobal.net/noticias-medicamento/2015-07-25/farmacia/la-botica-espanola-esta-en-lo-asistencial-en-las-antipodas-de-australia/pagina.aspx?idart=925820>

El Gobierno australiano destinará AUS\$1.260 millones a remunerar programas y servicios en farmacias

El término 'antípodas' define el lugar de la superficie terrestre más alejado de una posición, de ahí que Australia sea conocido como nuestras antípodas. Sin embargo, este concepto se revierte si hablamos del protagonismo asistencial de las farmacias comunitarias en estos países, donde es España la que está en las antípodas del país austral. O quizá sea el Ministerio de Sanidad quien lo esté respecto a su homónimo australiano y la confianza que ambos muestran en el potencial de sus boticas.

El Gobierno australiano acaba de firmar con el Pharmacy Guild of Australia (equivalente al Consejo General) el 6º Acuerdo con la Farmacia Comunitaria para el periodo 2015-2020, en el que, más allá de recogerse los cuestiones ligadas a la remuneración profesional (se suprime el margen comercial por un pago fijo de 10,42 euros por dispensación) se plasma una partida de AUS\$1.260 millones (unos €856 millones) para financiar en el próximo lustro programas sanitarios en farmacias comunitarias, estudios clínicos y servicios profesionales.

6º acuerdo con la farmacia comunitaria (Australia)

Presupuestos asignados a principales servicios y programas en boticas

1.200 millones de dólares australianos (856 millones de euros)		
600		600
Programas / Servicios ya implantados		Nuevos Programas / Servicios
Programa/servicio	Presupuesto para el primer año (millones de dólares australianos)	Presupuesto total (5 años)
Programas de adherencia	65,6	189,2
Programas VIH: seguimiento, administración, control...	58,4	-
Reducción efectos adversos	63,4	176,3
Atención farmacéutica domiciliaria (revisión medicación)	14,5	-
Atención a residencias (revisión medicación, seguimiento...)	14,2	120,3
Programas mejora acceso a medicación en zonas rurales y regiones remotas	21,0	-
Programas fortalecimiento farmacia rural	6,9	-

Fuente: 6º acuerdo Farmacia Comunitaria Australia

*1 dólar australiano = 0,68 euros
El Global

En concreto, 600 millones se asignan a la continuación de programas y servicios ya implantados y otros 600 millones a nuevos proyectos. "Es un cambio de paradigma frente a anteriores acuerdos, ya que el presupuesto para la provisión de servicios se ha duplicado", indica a EG Charlie Benrimoj, profesor emérito de la Universidad Tecnológica de Sidney y experto internacional en Atención Farmacéutica, que añade que

"todo nuevo servicio se decide a nivel nacional y teniendo en cuenta la opinión del colectivo médico".

Mientras tanto, en España la mera asignación de una partida presupuestaria estatal para potenciar el papel asistencial de la farmacia comunitaria, mucho menos en las cantidades que recoge el acuerdo australiano, parece aún una quimera. De hecho, los esfuerzos actuales de la profesión pasan porque, al menos, se les permita ampliar sus funciones asistenciales, dejando de momento a un lado las cuestiones económicas (quién y cómo). "A largo plazo, estas tendencias internacionales influirán el cambio inevitable en España; no es una cuestión de si pasará o no, sino de cuándo pasará", cree este experto.

Ya antes de este acuerdo, Australia era considerada referente en la apuesta por los nuevos servicios en farmacias centrados en el paciente —como lo demuestra el éxodo de jóvenes farmacéuticos españoles a trabajar en proyectos relacionados con la atención farmacéutica becados por la Universidad Tecnológica de Sidney— y este nuevo acuerdo lo reafirma. Incluso, asignando partidas concretas a programas y servicios concretos. Como ejemplos (ver tabla), el Gobierno australiano destinará en los próximos cinco años AUS\$189,2 millones a programas de adherencia, reducción de efectos adversos (176,3 millones), atención farmacéutica domiciliaria (14,5), Atención Farmacéutica en residencias (14,2)...

Botica u hospital: el paciente decide

En una época en la que, en España, cada vez son más los medicamentos de Diagnóstico Hospitalario que 'salen' de las farmacias para su dispensación en los servicios de Farmacia Hospitalaria —justificándolo en su mejor control y seguridad, aunque los colegios y sociedades científicas denuncian criterios económicos además del perjuicio que supone al paciente los desplazamientos a los hospitales—, Australia ha vuelto a dar ejemplo de cómo situar al paciente como 'centro' del sistema.

Desde el pasado 1 julio, los pacientes australianos con VIH/Sida pueden elegir dónde prefieren retirar sus medicamentos: en los hospitales (como ocurría hasta la fecha) o en las farmacias. Con esta medida, la Administración australiana responde a una petición de las asociaciones de pacientes, que incluso presentaron encuestas cuyos resultados reflejaban que el 72% de los pacientes con VIH preferían recibir su tratamiento en alguna farmacia comunitaria, siendo la facilidad de acceso la principal razón esgrimida. Según palabras de Craig Cooper, director general de la asociación Vida Positiva, que recoge www.portalfarma.org, "ser capaz de obtener su fármaco directamente en una botica hará que sea parte normal de la vida cotidiana", además de lograr "que más personas reciban el tratamiento".

EE UU. **Según una encuesta....** (*Survey Says ...*)
Marie Rosenthal
Pharmacy Practice News, 19 de mayo de 2015

[Type text]

http://www.pharmacypracticenews.com/ViewArticle.aspx?ses=ogst&d=Web+Exclusive&d_id=239&i=May+2015&i_id=1181&i_id=32528

La mayoría de los farmacéuticos hospitalarios dijeron que se vieron perjudicados cuando Genentech trasladó tres de sus medicamentos contra el cáncer más utilizados bevacizumab (Avastin), rituximab (Rituxan) y trastuzumab (Herceptin) a la cadena de distribución de productos de especialidad.

Los farmacéuticos dijeron que este cambio afectó sus presupuestos, el flujo de trabajo y la atención al paciente.

Novation, una organización que realiza compras conjuntas y que representa a más de un tercio de todos los hospitales del país, envió una encuesta a directores de la farmacia, profesionales de farmacia y coordinadores clínicos o especialistas en información de medicamentos de venta en farmacias acerca de su experiencia tras el cambio de Genentech para proveer todos sus medicamentos contra el cáncer a través del modelo de distribución limitada. La encuesta se envió entre el 15 y 30 de enero de 2015 a más de 1.440 instalaciones. Hubo más de 200 respuestas, es decir una tasa de respuesta del 15%. Esto es lo que dijeron:

- El 99% indicó que el cambio de distribución tuvo un efecto negativo en su organización.
- El 87% indicó que afectó las finanzas en sus organizaciones, sobre todo porque al no poder beneficiarse de los descuentos sus costo de compra aumentaron (93%), así como los gastos de inventario (80%).
- El 28% indicó que el cambio afectó la atención al paciente, y 88% dijo que la falta de disponibilidad de medicamentos había producido un retraso en el tratamiento del paciente.
- El 77% dijo que están haciendo solicitudes de reposición con mayor frecuencia, y el 63% que los plazos de entrega son variables y poco fiables.
- El 29% de las organizaciones manifestaron que el cambio de Genentech tiene un impacto sobre los recursos para servir a sus respectivas comunidades.
- El 99% indicó que el cambio no mejoró la seguridad o integridad de la cadena de distribución.
- Antes del cambio, el 93% no había experimentado escasez de los medicamentos involucrados (bevacizumab, rituximab y trastuzumab)

"El objetivo de Genentech es y siempre será el de conseguir que la gente tenga acceso a los medicamentos que necesitan. Seguimos creyendo que el modelo de distribución de especialidad es el mejor para que nosotros podamos asegurar que los pacientes reciben nuestros medicamentos para el cáncer cuando y donde lo necesiten", dijo Edward Lang, vocero de Genentech, a Pharmacy Practice News.

"Nuestra principal preocupación es que el estudio de Novation descubrió atrasos en el cuidado y tratamiento de los pacientes", dijo. "Si fuera cierto que los pacientes no están recibiendo estos medicamentos que salvan vidas, nos preocupa profundamente. Los hospitales no están comunicándonos directa u oportunamente estos problemas".

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)

Para manifestar preocupaciones o problemas puede contactar a Genentech en 1-800-551-2231 (de lunes a viernes, entre las 6 AM y las 5 PM hora del Pacífico, o por correo electrónico a Questions@gene.com

Fuente: Encuesta de Novation divulgada en febrero de 2015. Mercado Internacional de Estrategias, un grupo independiente, certificó los resultados y la metodología de la encuesta.

India. La Asociación Farmacéutica de la India (IPA) quiere que la educación superior farmacéutica incluya asignaturas sobre temas de regulación (*IPA wants Regulatory Affairs Science as academic discipline for higher education in pharmacy*)

Peethaambaran Kunnathoor, Chennai

Pharmabiz, 24 de junio de 2015

<http://pharmabiz.com/ArticleDetails.aspx?aid=89067&sid=1>

Traducido por Salud y Fármacos

La División de Temas sobre la Regulación (RAD) de la Asociación Farmacéutica de la India (IPA) quiere que incluyan en los planes de educación superior farmacéutica asignaturas e investigación sobre temas relacionados con la regulación.

La RAD está recabando ideas de responsables de reglamentación farmacéutica que tenga años de experiencia, de expertos de la industria, y de académicos prominentes, dijo el Dr. Subhash Mandal, presidente del RAD del IPA.

Añadó que los programas de postgrado y de investigación en Temas de Regulación han sido desarrollados en algunos países occidentales y varias universidades ofrecen programas académicos avanzados. En la India, hay discusiones entre los expertos para justificar su estatus como disciplina académica independiente en la educación farmacéutica. RAD informará al gobierno de la Unión y a la oficina de Control General de Drogas de la India (DCGI) de la necesidad de incluir Temas de Regulación como una disciplina académica.

Señaló que en el mundo de hoy, cuando los residentes en el país consumen diariamente decenas de millones de rupias en fármacos y la industria fabrica medicamentos por un valor de millones de rupias para su venta nacional e internacional, los profesionales de regulación de los organismos centrales y estatales tienen que aprender y adquirir conocimiento especializado y habilidad práctica sobre aspectos reguladores de productos farmacéuticos, suplementos nutricionales, cosméticos, biotecnología, dispositivos médicos, alimentos, y medicamentos de plantas medicinales. Los profesionales que tratan temas relacionados con la regulación de medicamentos son responsables de desarrollar, compilar y presentar la documentación requerida para apoyar la concesión de licencias y aprobación de productos farmacéuticos.

El Dr. Mandal dijo que con el objetivo de incluir esta especialidad en el programa académico de farmacia, el año pasado RAD organizó seminarios y talleres sobre el concepto y la importancia de los asuntos relacionados con la regulación en varias facultades de farmacia, y se organizaron debates entre los grupos académicos, los grupos de investigación y la industria. El resto del trabajo se llevará a cabo este año. Añadió que una vez

[Type text]

que el tema se convierte en una disciplina académica, los estudiantes recibirán el conocimiento y las habilidades necesarias para cumplir un papel vital en asegurar el cumplimiento de las regulaciones necesarias para el desarrollo, entrega y comercialización de productos seguros y eficaces.

Para que haya un acercamiento internacional sobre el tema, RAD se comunicará con las autoridades reguladoras de países extranjeros, como FDA, MHRA (Reino Unido), TGA (Australia), Salud Canadá (Canadá), MCC (Sudáfrica), ANVISA (Brasil), EMA (Unión Europea), SFDA (China), Medsafe (Nueva Zelanda), MHLW (Japón), SWISSMEDIC (Suiza), KFDA (Corea) y otras.

Perú. Gran movilización contra el monopolio de las medicinas
Sindicato Nacional de Químico Farmacéuticos del Ministerio de Salud

Nota de prensa, 10 de julio de 2015

El desabastecimiento de medicamentos en establecimientos del Minsa y las regiones de salud es de más del 50% por ciento. El sistema de compra actual promueve actitudes irresponsables y deshonestas. La reforma de sector salud desatiende al sector público y beneficia a boticas del sector privado.

Los medicamentos han dejado de ser un bien social o un bien terapéutico para convertirse en un 'bien comercial'. Así lo sostuvo el Dr. Marcial Torres Caballero, químico farmacéutico y Secretario General del Sindicato Nacional de Químico Farmacéuticos del ministerio de Salud, quien refirió que la comercialización de medicinas tiene las mismas condiciones que comprar zapatos o papeles, ya que gracias a la liberalización de su comercio, cualquier persona puede abrir una botica sin tener que registrar medicamentos en el Perú.

“El desabastecimiento es un problema que nadie ha querido solucionar”, dijo. Sostuvo que el sistema de adquisición por licitación pública ha logrado reducir precios, pero no que los medicamentos sean de calidad y estén a disposición de los más necesitados; además dijo, existe un componente financiero que agrava el abastecimiento, ya que no hay dinero suficiente para adquirir medicinas, y en el mejor de los casos, se asigna solo el 30% para la compra de los fármacos.

Torres Caballero reveló que, de acuerdo a una evaluación del Consejo Nacional de Salud, el desabastecimiento de medicamentos en los establecimientos del Minsa y las Regiones de Salud es del más del 50%, lo que ha empeorado con la reforma del sector salud, ya que los cambios ejecutados en ella han sido más improvisados que planificados, desatendiendo al sector público en beneficio de las cadenas de boticas del sector privado.

Beletrín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)

La real de la política actual es dejar al mercado que resuelva la atención de la salud, denunció Torres Caballero. “El Estado debe fortalecer el sector público, y para ello debe ser consciente del verdadero valor e importancia que tienen los medicamentos en la sociedad y la salud pública”, afirmó. En ese sentido propuso aprobar una ley especial para la compra de medicamentos, que permita mejorar el sistema de suministro de medicamentos y dispositivos médicos, sin que esto genere monopolios o concertación de medios, y por el contrario permitan la compra en tiempo real.

Del mismo modo, el incremento de mayor número de químico farmacéuticos en los establecimientos de salud para mejorar y optimizar la logística farmacéutica de los servicios de salud. Esto permitirá mejorar la gestión de los servicios de farmacia, realizar seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia, promover el uso racional de los medicamentos y realizar atención primaria farmacéutica, recaló Torres Caballero, quien además precisó que dichas contrataciones deben darse con mejores remuneraciones y condiciones laborales que las que existen en la actualidad.

Dijo en ese sentido que la aprobación de los nombramientos de los profesionales químico farmacéuticos que vienen laborando por muchos años en calidad de contratados le corresponde ejecutarlo al ministerio de Salud, y que es necesario que este proceso se lleve a cabo en igualdad de trato para todo los profesionales de salud, sin menoscabar ni privilegiar a ningún gremio.

Por ello, informó que los profesionales químicos farmacéuticos del sector público y privado realizarán un paro nacional y una movilización este lunes 13 y martes 14 de julio en demanda de encontrar soluciones reales al grave problema de desabastecimiento de medicamentos y la falta de una política de salud efectiva, pero además, para exigir la atención de su pliego de reclamos que se encuentra desatendido desde 2013, donde proponen alternativas de solución al problema de desabastecimiento, para exigir el pago de los bonos por trabajo en áreas críticas de los establecimientos de salud, la aprobación del bono por puesto especializado de dedicación exclusiva, rechazo al intrusismo profesional, la ejecución inmediata del residentado químico farmacéutico, y la culminación del proceso de nombramiento 2014.

Agradecidos por la difusión Coordinaciones con el Sr. José Guillén al #953948583
Gracias

Q.F. Marcial Torres Caballero
Sinquifaddih-Minsa-GrSecretario General 990311988 - *522784

Utilización

Rosuvastatina: ganador en las guerras de estatinas, sin perjuicio a la salud de los pacientes (*Rosuvastatin: winner in the statin wars, patients' health notwithstanding*) **Ver en Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo investigaciones**

Sidney Wolfe
BMJ 2015; 350:h1388
Traducido por Salud y Fármacos

El uso excesivo de antibióticos causa estragos entre los residentes en asilos de ancianos (*Overused antibiotics cause havoc among nursing home patients*)

Sarah Wickline Wallan

MedPage, 29 de junio de 2015

<http://www.medpagetoday.com/Geriatrics/GeneralGeriatrics/52355>

Traducido por Salud y Fármacos

Uno de cada ocho residentes en hogares de ancianos experimentó un evento adverso relacionado con la prescripción de antibióticos, independientemente de que personalmente tomaron los antibióticos, informaron los investigadores.

Nick Daneman de la Universidad de Toronto, y sus colegas en un artículo publicado en JAMA Internal Medicine presentaron los resultados de un estudio de 2 años sobre uso de antibióticos en residencias de ancianos en Ontario. Cuando compararon los que viven en hogares que están en el tercio más alto de uso de antibióticos con los que viven en los hogares que están en los dos tercios de menor uso de antibióticos de los 607 hogares que albergan a más de 110.000 residentes, los primeros tenían un riesgo 24% superior de tener un evento adverso relacionado con los antibióticos, (o odds ratio ajustad= 1,24; IC del 95%: 1,07 a 1,42; p = 0,003).

"Los antibióticos son uno de los medicamentos más frecuentemente prescritos en los hogares de ancianos, donde en cualquier momento entre el 6% y 10% de los residentes están tomando antibióticos, y más de la mitad reciben al menos una prescripción de antibióticos al año", escribieron Lona Mody de la Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan, y Christopher Crnich, de la Escuela de Medicina y Salud Pública de la Universidad de Wisconsin, en una editorial publicada en JAMA Internal Medicine. "Y gran parte de este uso es inadecuado".

Mody y Crnich estiman que la sospecha de infección en el tracto urinario es responsable de entre el 30% y el 56% de los antibióticos que se prescriben de manera inapropiada, y hasta un tercio de esas recetas son para los residentes de hogares de ancianos con bacteriuria asintomática.

El equipo de Daneman buscó en las bases de datos de salud canadienses los registros de hogares de ancianos de 2010 y 2011.

Para eliminar el potencial de error por transferencias de residentes al servicio de urgencias o al hospital, los investigadores crearon un modelo de cohorte abierta con los 110.656 adultos que residían en 607 hogares de ancianos ubicados en Ontario, y calcularon su exposición a antibióticos en base a días de uso y días residiendo en la instalación.

Los establecimientos se clasificaron según el uso de antibióticos en el tercio de más baja utilización (20,4 a 45,7 días), tercio medio (45,8 a 62,2 días), y tercio alto (62,3 a 192,9).

Los investigadores descubrieron de un total de 50.953.000 posibles días-residente, se administraron 2.783.000 días-residente de antibiótico. Es decir una tasa de 55 días de antibióticos por cada 1.000 días-residente.

La tasa varió bastante entre los establecimientos, desde 20,4 hasta 192,9 días de antibiótico por cada 1.000 días-residente.

Las clases de antibióticos utilizados en los diferentes hogares de ancianos fueron similares, la penicilina y la segunda generación de fluoroquinolonas fueron los más comúnmente prescritos.

A continuación, los investigadores dieron seguimiento a los resultados negativos asociados con el uso de antibióticos a través de los códigos CIE-10 y las facturas. Estos incluían infecciones por Clostridium difficile, diarrea o gastroenteritis, organismos resistentes a los antibióticos, y reacciones alérgicas.

Los eventos adversos fueron más probables en los hogares de ancianos en el tercio superior de uso de antibióticos con el 13,3%, pero los establecimientos en el tercio medio de consumo seguían con tasas altas de 12,4%. El tercil inferior tenía una tasa de 11,4% de eventos adversos. (P <0,001).

El grupo de Daneman hizo un hallazgo importante: la tendencia hacia eventos adversos relacionados con los antibióticos persistió entre los residentes que no tomaron antibióticos.

Para los residentes que directamente recibieron los antibióticos, el riesgo de eventos adversos fue de aproximadamente entre 1,0% y 1,5% superior en cada tercio. Para los residentes que no recibieron antibióticos, el riesgo de un evento adverso fue del 9,9% entre los residentes en el tercio de establecimientos con la más alta utilización y el 8,7% en el tercio de más baja utilización (P = 0,02)

La diferencia de riesgo de eventos adversos entre los residentes en los establecimientos del tercio alto y bajo se tradujo en un número necesario para dañar de 53. Pero el número absoluto necesario para dañar fue de 71 para los receptores directos de los antibióticos y el 83 para quienes no los reciben.

En un análisis de sensibilidad, los investigadores calcularon que por cada día adicional de uso de antibióticos en la residencia de ancianos, el riesgo de los residentes de experimentar daños relacionados con antibióticos aumentó en un 0,4% (OR ajustado 1,004; IC del 95%: 1,001 a 1,006, P = 0,01).

Mody y Crnich encontraron limitaciones en el enfoque analítico del estudio, sugiriendo que de analizar los datos utilizando diferentes medidas de tiempo, o indicadores de exposición a antibióticos, tales como el uso de antibióticos a nivel de cada establecimiento, habría cambiado el resultado. Además, en el estudio actual, el equipo de Daneman no hizo ajustes por variaciones estacionales en el uso de antibióticos.

Daneman, Campana, Gruneir y Bronskill informaron haber recibido apoyo financiero de los Institutos Canadienses de Investigación en Salud.

Ninguno de los autores reportó ningún conflicto de intereses con la industria.

Revisado por F. Perry Wilson, MD, MSCE Profesor Adjunto de la Sección de Nefrología de la Facultad de Medicina de Yale y Dorothy Caputo, MA, BSN, RN.

[Type text]

¿Deberían las empresas tener que pagar por la eliminación de medicamentos no deseados? Algunos funcionarios locales quieren que las compañías farmacéuticas financien los costos de los programas de recogida. (*Should Companies Have to Pay for Disposal of Unwanted Drugs? Some local officials want drug firms to underwrite the costs of take-back programs*)

Ed Silverman

Wall Street Journal, 1 de mayo de 2015

Traducido por Salud y Fármacos

¿Se debería exigir que los fabricantes de medicamentos paguen los programas de recogida/devolución de medicamentos que la gente ya no necesita?

Un número creciente de funcionarios locales creen que sí. A principios de esta semana, el condado de San Mateo, en California, se convirtió en el cuarto gobierno local del país en adoptar una ordenanza que obliga a la industria farmacéutica a financiar el costo de un programa de recogida/devolución de medicamentos. Al hacerlo, el condado se unió a otros dos en California, incluyendo San Francisco, así como a uno en el estado de Washington.

Pero los esfuerzos han alarmado a los fabricantes de medicamentos; les preocupa que otros gobiernos locales aprueben ordenanzas similares y tengan que absorber gastos adicionales. La industria farmacéutica, por otra parte, cree que las leyes son inconstitucionales y está esperando saber si la Corte Suprema de EE UU aceptará juzgar su apelación.

Los programas de recogida/devolución están diseñados para reducir la presencia de contaminantes en el agua potable y el riesgo de abuso de medicamentos cuando estos se acumulan en los botiquines de los hogares. Pero los funcionarios locales se quejan de que, en ausencia de un programa estatal, los costos pueden desequilibrar sus presupuestos. Por eso que han acudido a la industria farmacéutica para que pague la recogida y destrucción de los medicamentos.

"Decidimos que teníamos que hacer algo", dijo Waymond Wong, supervisor del programa en la División de Servicios de Salud Ambiental del Condado de San Mateo. Se estima que el coste anual del programa es de aproximadamente US\$250.000. "Los fabricantes de medicamentos deben ser parte de la solución. Ellos tienen la capacidad y la infraestructura para hacer que estos programas sean más factibles y rentables".

El movimiento se empezó a consolidar hace tres años, cuando el condado de Alameda, en California, aprobó la primera ordenanza

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)
local, a pesar de las objeciones de los fabricantes de medicamentos. Una portavoz de la industria farmacéutica, Priscilla VanderVeer, dice que "no hay razón para obligar a [establecer] nuevas, costosas y redundantes opciones de eliminación" porque los consumidores pueden deshacerse de los medicamentos no deseados en su casa.

Hizo referencia a una sugerencia que aparece en el sitio web de la FDA que dice que los consumidores pueden sacar los medicamentos de sus frascos y mezclarlos con granos de café usados o arena para gatos, lo que hace que los medicamentos sean menos atractivos para los niños e irreconocibles para cualquiera que hurgue en la basura. El siguiente paso es ponerlos en una bolsa sellada. Este método "se reconoce como una opción viable, segura y ecológicamente sostenible", dijo la portavoz.

Varios grupos de comercio de la industria- fabricantes de productos de marca y de medicamentos genéricos, así como empresas de biotecnología- posteriormente desafiaron la ordenanza en los tribunales. Argumentaron que el condado violó el comercio interestatal y discrimina contra las empresas de fuera del estado al injustamente transferir costos hacia los fabricantes de medicamentos. Un tribunal federal no estuvo de acuerdo, sin embargo, lo que llevó a la industria a pedir que la Corte Suprema revisara el caso.

Sin embargo, algunos funcionarios del gobierno local dicen que se necesitan más opciones. La DEA, por ejemplo, el otoño pasado discontinuó varios eventos de devolución/recogida y muchos gobiernos locales no pueden mantener estos programas independientemente, dice Ed Gottlieb del Área de Tratamiento de Aguas Residuales en Ithaca, Nueva York. Las farmacias pueden recoger medicamentos no deseados, pero señala que no están obligadas a hacerlo y no reciben financiamiento.

Como resultado, otras ciudades se están fijando en estas ordenanzas, según Scott Cassel, presidente ejecutivo del Product Stewardship Institute (Instituto de administración de productos), una organización sin ánimo de lucro que apoya los programas de devolución/recogida de medicamentos. Cassel dice que es consciente de por lo menos una docena de otros gobiernos locales en varios estados están considerando una legislación similar, incluyendo otros nueve condados de California.

"No hay duda de que el interés es cada vez mayor", dice. "Los gobiernos locales están tomando el asunto en sus propias manos, ya que necesitan soluciones. Y las compañías farmacéuticas podrían colaborar y ayudar a asegurar que estos programas tengan sentido económico y ambiental".

Documentos, direcciones electrónicas y libros nuevos

Babar, Zaheer-Ud-Din (Ed.) **Pharmacy Practice Research Methods**. The Netherlands: Springer, 2015

Este libro presenta una visión contemporánea de la investigación sobre el trabajo del farmacéutico, incluye capítulos teóricos, de metodología y de modelos y técnicas aplicables. Tiene trece

capítulos que abarcan la gama de métodos cuantitativos, cualitativos, investigación acción y mixtos, así como las teorías de gestión que sustentan el cambio en la práctica de farmacia. El libro analiza la evidencia y el impacto de la profesión farmacéutica, y explora el futuro.

[Type text]

En este enlace se puede encontrar el libro y los resúmenes de cada uno de los capítulos

<http://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-319-14672-0>

Índice:

Christine Bond. Pharmacy Practice Research: Evidence and Impact

Parastou Donya. Research Methodologies Related to Pharmacy Practice: An Overview

James A. Green. Quantitative Methods in Pharmacy Practice Research.

Susanne Kaae, Janine Marie Traulsen. Qualitative Methods in Pharmacy Practice Research

Lotte Stig Nørgaard, Ellen Westh Sørensen Action Research in Pharmacy Practice

Hazel Bradley. Participatory Action Research in Pharmacy Practice

Cristín Ryan, Cathal Cadogan, Carmel Hughes. Mixed Methods Research in Pharmacy Practice

Shane Scahill. Applying Organisational Theory in Pharmacy Practice Research

Syed Tabish Razi Zaidi, Zaheer-Ud-Din Babar. Applying Pharmacoeconomics in Community and Hospital Pharmacy Research

Shane L. Scahill. Concept Mapping and Pattern Matching in Pharmacy Practice Research

Christine Y. Lu. Pharmacoepidemiological Approaches in Health Care

Zaheer-Ud-Din Babar, Anna Birna Almarsdottir. The Future of Pharmacy Practice Research

Ahmed Awaisu, Nadir Kheir, Noor Alsalmiy, Zaheer-Ud-Din Babar. Pharmacists' Attitudes Towards Pharmacy Practice Research: A Review

Otros Boletines de Interés

Agencia Europea del Medicamento: publica las notificaciones de sospechas de efectos adversos de los medicamentos autorizados en el Espacio Económico Europeo (EEE). Se pueden hacer búsquedas en: <http://www.adrreports.eu/ES/index.html>

AEMPS. Informes mensuales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:
<http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/home.htm>

Notas de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)
<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>

Barcelona. **Institut Catala de Farmacologia. Butlleti Groc:**
http://www.icf.uab.es/inicio_e.html

CADIME (Andalucía). Escuela Andaluza de Salud Pública
El Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME) tiene como actividades principales la recuperación, difusión y elaboración de información sobre medicamentos y terapéutica de manera objetiva, científica, independiente y sin ánimo de lucro.
<http://www.cadime.es/es/index.cfm>

CADIME: Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos
http://www.cadime.es/es/listado_medicamentos.cfm

Boletín Terapéutico Andaluz (BTA)
http://www.cadime.es/es/boletines_publicados.cfm

Boletín de Información Terapéutica de Navarra
Están disponibles en: <http://tinyurl.com/cjomb43>

Ficha de evaluación terapéutica – Navarra
Disponibles en:
<http://tinyurl.com/dydaqam>

Centro Vasco de Información de Medicamentos CEVIME-MIEZ. **Nuevos Medicamentos a Examen**, incluyendo análisis de publicidad están accesibles en <http://tinyurl.com/aq25b5x>

CEVIME **El Boletín INFAC es un boletín mensual cuyo objetivo es la actualización de los conocimientos en farmacoterapia de los profesionales sanitarios del País Vasco.**
http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/2015.html

Proporciona revisiones de tratamientos farmacológicos de distintas patologías, revisiones de fármacos, noticias cortas sobre medicamentos, etc. En el año 2011 se comenzó a preparar una presentación en Power Point que resume los aspectos fundamentales de cada boletín, con el fin de que pueda ser utilizado por los profesionales sanitarios y les sirva de ayuda en sus tareas. De su elaboración se encarga un comité multidisciplinar en el que participan profesionales sanitarios del Departamento de Salud, de Osakidetza y de la Universidad del País Vasco.

Los números del 2015 se dedican a:

- Corticoides nasales
- La medicación en el anciano

[Type text]

CEVIME. Notas de Seguridad de Medicamentos

http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_notas_seguridad/es_cevime/2013.html

Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional de Colombia –CIMUM

Es un servicio dedicado a proveer información independiente y actualizada sobre los medicamentos y su uso, en una forma objetiva y oportuna. Para ello, cuenta con bases de datos, fuentes de información de medicamentos y profesionales especialmente capacitados que generan información independiente y pertinente a las solicitudes que se formulan o a la necesidad que se identifique. El propósito del CIMUM es promover el uso racional de medicamentos. Entre sus actividades produce boletines sobre uso adecuado de medicamentos que pueden obtenerse en la siguiente página <http://www.cimun.unal.edu.co/>

Perú. **DIGEMID. Notialertas.** Incluyen resúmenes en español de las alertas de otras agencias reguladoras (FDA y EMEA): <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=371>

FDA. Ver las modificaciones al etiquetado de los medicamentos que la FDA realiza mensualmente:

www.fda.gov/medwatch/index.html Los acrónimos significan: BW= Advertencia de caja negra, C= Contraindicaciones, W= Advertencias, P= Precauciones, AR=Reacciones Adversas, PPI/MG= Prospecto para el Paciente / Guía de medicación

Beletín Fármacos: Farmacovigilancia y uso adecuado 2015; 18 (3)

-Cambios al etiquetado.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/default.htm>

-Seguridad en el uso de medicamentos

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm333878.htm>

Revista de atención sanitaria basada en la evidencia “Evidencias en Pediatría”

<http://www.evidenciasenpediatria.es/>

Evidencias en Pediatría es la revista de la Asociación Española de Pediatría. Está dirigida a profesionales sanitarios. Es una publicación secundaria, al estilo del “Evidence Based Medicine” que realiza lectura crítica de artículos relacionados con la pediatría aplicando la metodología de la medicina basada en la evidencia.

Podréis encontrar artículos clasificados por temas. De particular interés para esta lista pueden ser los artículos clasificados bajo la categoría “Farmacología” <http://goo.gl/Bx6UP>

Therapeutics Letter en castellano

<http://www.ti.ubc.ca/es/TherapeuticsLetter>

Therapeutics Initiative (Canadá) ha reanudado la publicación de los resultados de sus estudios en castellano. Sus publicaciones se pueden obtener en <http://www.ti.ubc.ca/es/TherapeuticsLetter>