

Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia y Uso Apropiado de los 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 20, número 3, agosto 2017



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

Rafaela Sierra, Centro América

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Marcela Escobar-Gómez, BiLingo LLC
Núria Homedes, EE UU
Enrique Muñoz Soler, España
Antonio Ugalde, EE.UU.

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
Alejandro Goyret, Uruguay
Eduardo Hernández, México
Luis Justo, Argentina
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Roberto López Linares, Perú
Benito Marchand, Ecuador
Gabriela Minaya, Perú
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Xavier Seuba, España
Federico Tobar, Panamá
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: (202) 9999079

Índice

Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia y Uso Adecuado de los Medicamentos 2017; 20(3)*

Investigaciones

Fracturas relacionadas con la fragilidad ósea: prevención Prescrire International, 2017; 26(181):103-106	1
Vacuna frente al neumococo en grupos de alto riesgo Revue Prescrire 2016; 36 (393): 554-556	2
Medicamentos para el trastorno bipolar Worst Pills Best Pills Newsletter, marzo de 2017	7
Muchos medicamentos para la psoriasis son inseguros durante el embarazo Worst Pills Best Pills Newsletter, abril de 2017	10
Premios Prescrire 2016 Rev Prescrire, 2017; 37(400): 84-85	12
Alerta de la FDA: Medicamento utilizado frecuentemente para tratar la diarrea puede causar problemas cardíacos que pueden poner en peligro la vida Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo 2017	14
Adalimumab (Humira ^o) y la hidradenitis supurativa Rev Prescrire 2016; 36(397): 809-810	16
Delamanid (Delyba ^o) y tuberculosis pulmonar multirresistente a fármacos Prescrire International 2017; 26(181):89-92	17
Lorcaserina (BELVIQ): Otro medicamento que no se debe usar Worst Pills Best Pills Newsletter. marzo, 2017	21
Tratamientos sin cirugía para la incontinencia urinaria Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo de 2017	23
Investigadores luchan para cambiar la historia negativa de un medicamento contra la depresión Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo de 2017	25

Solicitudes y Retiros del Mercado

La FDA pide el retiro del Opana ER por los riesgos relacionados con su abuso	27
Pegloticasa: sea bienvenida la retirada de su permiso de comercialización en la UE Revue Prescrire 2016; 36 (398): 903	28
Chile. ISP ordenó el retiro de 28 productos que se vendían como suplemento alimenticio y eran medicamentos	29

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Codeína/ tramadol. La FDA advierte que no se debe administrar codeína a los niños	29
Paxil. Estimado Scott Gottlieb: añade nuevas advertencias a las etiquetas de Paxil. Podría salvar vidas X Litigación	29

Reacciones Adversas e Interacciones

Ácido hialurónico, un fármaco a evitar en la osteoartritis de rodilla Revue Prescrire, 36 (396):772	31
Canaglifozina. La FDA advierte sobre un medicamento que puede producir amputaciones en diabéticos	31
Docetaxel puede causar enterocolitis que puede ser fatal	32
Eluxadolina. La FDA alerta de pancreatitis seria con el uso de eluxadolina (Veberzi) Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo de 2017	32
Flutamida: casos graves de hepatotoxicidad asociados al uso fuera de las condiciones autorizadas	32
Interferón. Posibles riesgos del tratamiento para la esclerosis múltiple	33
Metilfenidato. Según un estudio, consumir Ritalin sin receta médica se asocia a efectos adversos	34
Pseudoefedrina: colitis isquémica Rev Prescrire, 2016; 36 (396): 746	34
Selexipag (Upravi): contraindicado el uso concomitante con inhibidores potentes de citocromo P450 2C8 (p.ej. gemfibrozilo)	35
Una nueva investigación relaciona la testosterona a un riesgo peligrosos de coágulos de sangre Worst Pills Best Pills Newsletter abril de 2017	35
Valproato. El medicamento contra la epilepsia de Sanofi se asocia a 4.100 casos de defectos de nacimiento	36

Otros temas de Farmacovigilancia

Eventos de seguridad que surgieron tras la comercialización de productos aprobados por la FDA entre 2001 y 2010	37
8,6 millones de pacientes de la Unión Europea son ingresados cada año por medicarse mal	38
Efectos adversos que llevan a los niños a las salas de emergencias	38

En España, un informe alerta que la homeopatía “pone en riesgo la salud de los ciudadanos	39
España. Los pacientes crónicos se ven afectados por entre 1 y 3 errores de medicación en el ingreso	39
El fallo de no advertir: cientos de personas mueren al tomar un medicamento para la artritis, pero nadie alertó a los pacientes Ver en Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras de EE UU y Canadá	40
La seguridad de los medicamentos una vez que salen al mercado: la opinión de la FDA Ver en Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras de EE UU y Canadá	40
Cómo la FDA aprobó un medicamento que cuesta US\$300.000 al año que sus propios expertos no creían que curaba Ver en Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras de EE UU y Canadá	40
La EMA renueva su sistema de detección de reacciones adversas a medicamentos Ver en Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras de Europa	40
Nueva normativa de farmacovigilancia en México Ver en Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras en América Latina	40
Prescripción	
La OMS creó nuevas categorías de antibióticos en la mayor revisión de este listado de su historia Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Organizaciones Internacionales	40
En su compromiso de luchar contra las superbacterias, la OMS trata de que algunos antibióticos se usen lo menos posible Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Organizaciones Internacionales	40
¿Se ha de quitar el sintrom o la aspirina a todos los pacientes antes de una colonoscopia?	41
Diabetes. Examen de la calidad de las directrices actuales de práctica clínica sobre la diabetes	41
La enfermedad de Graves en adultos	41
Revue Prescrire, 36 (397):833-40	41
Entecavir (Baraclude ^o) y la hepatitis B crónica en niños	42
Revue Prescrire 2016; 36(392): 411-412	42
Idebenona (Raxone ^o) y la neuropatía óptica hereditaria de Leber Rev Prescrire, 2016;36(395):651-652	43
Neurólépticos: se prescriben con demasiada facilidad	44
Rev Prescrire, 2016;36(397):855	44
Farmacia	
España le cierra la puerta a la vacunación en las farmacias	44
Cómo dos medicamentos de uso frecuente se convirtieron en medicamentos especiales con ventas de US\$455 millones. Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Sección de Políticas de Precios, bajo los precios en EE UU	45
Utilización	
¿Cuántas píldoras son demasiadas?	45
Vinculan contaminación de farmacéuticas con resistencia a antibióticos	46
África usa de media 120 veces menos medicamentos paliativos que Europa	47
La Argentina insomne	48
Argentina. Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina	48
Chile. ISP alerta mal uso de medicamento para la diabetes en tratamiento para bajar de peso	49
Colombia. Mala administración de medicamentos tiene en jaque finanzas de salud	49
EE UU. Ohio culpa a las farmacéuticas por alimentar crisis de opiáceos (<i>Ohio blames drugmakers for fueling opioid crisis</i>) Ver en Boletín Fármacos: Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo Conducta de la Industria	50

Investigaciones

Fracturas relacionadas con la fragilidad ósea: prevención (*Fractures related to bone fragility: Prevention*)

Prescrire International, 2017; 26(181):103-106

Traducido por Salud y Fármacos

Tratamientos de primera elección

Puntos principales

- Las fracturas relacionadas con la fragilidad ósea son más comunes en mujeres de edad avanzada. Son dolorosas y en muchas ocasiones llevan a una pérdida de autonomía.
- Algunos fármacos producen fragilidad ósea o aumentan el riesgo de caídas.
- La prevención de fracturas relacionadas con la fragilidad ósea se basa principalmente en medidas no farmacológicas, incluyendo la prevención de caídas y la actividad física.
- Para una mujer postmenopáusica con osteoporosis confirmada y antecedentes de fracturas no provocadas por traumas significativos, el ácido alendrónico, un bifosfonato oral, es el fármaco de primera elección para la prevención secundaria de fracturas. El balance riesgo-beneficio de prolongar el tratamiento durante más de 5 años resulta desfavorable.

Las fracturas relacionadas con la fragilidad ósea son frecuentes, especialmente en mujeres de edad avanzada. Pueden producirse por traumatismos moderados como caídas desde su propia altura, pero también por traumatismos insignificantes. El fémur, las vértebras y las costillas son los huesos más comúnmente afectados. Las fracturas relacionadas con la fragilidad ósea a menudo responden a fracturas por osteoporosis, aunque la mayoría de los casos se producen en pacientes sin osteoporosis diagnosticada por absorciometría de rayos X de doble energía [1-7]. La fragilidad ósea sin fracturas es asintomática [7].

Este artículo no trata la fragilidad ósea localizada asociada a tumores óseos o trastornos como la enfermedad de Paget.

Detección

Tras una fractura, estimar la fragilidad ósea mediante una densitometría ósea. La fragilidad ósea se correlaciona con la densidad ósea estimada por absorciometría de rayos X, con los resultados expresados generalmente como puntuación T (T-score). La puntuación T refleja el número de desviaciones estándar desde una media de referencia arbitraria, establecida en una población de mujeres caucásicas de entre 30 y 40 años y con residencia en países de altos ingresos [2].

La osteoporosis se define como una puntuación T de -2,5 o inferior, lo que se corresponde con una densidad ósea de al menos 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media de referencia [2].

Muchos trastornos pueden distorsionar los resultados de las mediciones de la densidad ósea, incluyendo osteomalacia, osteoartritis, secuelas de fracturas, calcificaciones extraesqueléticas, y obesidad [2].

La absorciometría de rayos X ósea se emplea principalmente para identificar aquellas mujeres que podrían beneficiarse de una terapia farmacológica tras una fractura. Su valor es incierto en mujeres sin antecedentes de fracturas, o para realizar seguimiento de la eficacia de tratamientos destinados a la prevención de fracturas [2].

Factores de riesgo: edad avanzada, mujer, y caídas. El riesgo de fracturas relacionadas con la fragilidad ósea aumenta con la edad, y su frecuencia es el doble en mujeres que en hombres [2,8].

Otros factores de riesgo incluyen facturas previas relacionadas con la fragilidad ósea, así como caídas, terapia con corticoides a largo plazo, antecedentes familiares de fractura de cadera, y tabaquismo [2,5]. Los trastornos asociados con la fragilidad ósea incluyen déficit de vitamina D, artritis reumatoide, hipertiroidismo, e insuficiencia renal crónica [5,7]. En individuos con sobrepeso, una pérdida de peso intencionada también aumenta el riesgo de fractura, especialmente tras la menopausia [5,9].

Después de los 80 años, el riesgo de fractura parece correlacionarse más con la frecuencia de caídas que con la medición osteométrica de la fragilidad ósea [2].

Los factores de riesgo de caídas en ancianos incluyen caídas previas, deficiencia visual, incontinencia urinaria, alteraciones funcionales, hipotensión postural, un entorno no adaptado del hogar, dolor en los pies, uso de fármacos psicotrópicos, y consumo de alcohol [10]. La radioterapia para el cáncer rectal parece aumentar el riesgo de fractura pélvica y de cadera [11].

Varios fármacos causan fragilidad ósea o caídas. Numerosos fármacos pueden producir o agravar la fragilidad ósea, incluyendo corticoides, inhibidores de la aromataasa, agonistas y antagonistas de la gonadotropina, abiraterona, metotrexato, heparinas, y hormonas tiroideas. Los bifosfonatos conllevan un riesgo de fracturas radiológicamente atípicas [7,12].

Entre los fármacos que aumentan el riesgo de fracturas al incrementar el riesgo de caídas se incluyen los opioides, sedantes como las benzodiazepinas y fármacos relacionados, y medicamentos que producen hipotensión o bradicardia. La prescripción concomitante de dos o más de estos fármacos aumenta aún más el riesgo de caídas [13-17].

Las fracturas tras traumatismos leves permiten reevaluar el balance riesgo-beneficio de tratamientos en curso con un perfil conocido de fragilidad ósea o caídas como efectos adversos [18].

Resultados

Consecuencias en ocasiones graves. Las fracturas relacionadas con la fragilidad ósea a menudo producen trastornos de la marcha, pérdida de autonomía, dolor crónico, y depresión.

También se asocian con un aumento de la mortalidad [5,6]. Muchas veces las fracturas vertebrales son asintomáticas. Pueden descubrirse de forma fortuita o cuando la paciente presenta cifosis o pérdida de altura. A veces resultan dolorosas y en ocasiones comprimen la médula espinal, requiriendo cirugía urgente [6,19].

Tratamiento de primera elección

Prevención de caídas y adaptación del estilo de vida. La prevención de fracturas relacionadas con la fragilidad ósea se basa principalmente en medidas no farmacológicas como la prevención de caídas, la actividad física regular, una exposición correcta a la luz solar, una ingesta adecuada de calcio, y la reducción o cese del hábito tabáquico, y del consumo de alcohol y cafeína. Debería considerarse la retirada de tratamientos en curso conocidos por su riesgo de fragilidad ósea o caídas [1,7,20].

Las adaptaciones del entorno del hogar y la corrección de los problemas visuales pueden reducir la frecuencia de caídas en la edad avanzada [21].

Se ha demostrado que el ejercicio físico previene las caídas con traumatismos, especialmente en mujeres de edad avanzada [10,22]. Fisiológicamente, la vitamina D se produce fundamentalmente por la exposición de la piel a la luz solar [7].

La ingesta óptima de calcio no está bien definida. En adultos, se estima una cantidad aproximada de 1 gr/día [1,23].

Suplementos de calcio y vitamina D para ancianos institucionalizados. En personas mayores de 70 años dependientes que no pueden salir de su domicilio o que están institucionalizadas, el suplemento diario con calcio y 800 UI de vitamina D reduce el riesgo de fractura de cadera en aproximadamente un 25%. No hay una clara diferencia en términos de eficacia entre la vitamina D3 (colecalciferol) y la vitamina D2 (ergocalciferol). No se ha establecido el rol del análisis de la vitamina D antes de la administración de suplementos, pero debería descartarse la presencia de hipercalcemia antes de iniciar el tratamiento con vitamina D o calcio [1,24,25]. Deben evitarse los suplementos combinados con vitamina D y calcio en pacientes que presentan, o han presentado previamente, cálculos renales [26,27].

Es preferible el carbonato cálcico al fosfato cálcico o al citrato cálcico, que son inadecuados para pacientes con insuficiencia renal crónica [27,28].

La absorción de carbonato cálcico mejora con la ingesta de alimentos [23].

Las sales de calcio orales pueden irritar el tracto gastrointestinal. Los suplementos de vitamina D y calcio pueden producir cálculos renales y, en caso de sobredosis, hipercalcemia, hiperfosfatemia y, posiblemente, un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares [7,20,27,29].

Los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas del receptor H2 reducen la absorción de carbonato cálcico. La coadministración de un diurético tiazida con la vitamina D y el calcio aumenta el riesgo de hipercalcemia [7,23].

Es necesario la monitorización de los niveles de calcio sérico durante el tratamiento con suplementos de vitamina D y calcio, pero no está definido el intervalo óptimo de estas mediciones [7,26].

Ácido alendrónico: el fármaco de primera elección para mujeres postmenopáusicas con antecedentes de fracturas y osteoporosis. El ácido alendrónico, un bifosfonato oral, es el fármaco de primera elección para la prevención secundaria de fracturas en mujeres postmenopáusicas diagnosticadas con osteoporosis por absorciometría de rayos X, siempre que su ingesta de calcio y vitamina D sea adecuada. En este contexto, el ácido alendrónico 10 mg/día previene aproximadamente una fractura de cadera, dos fracturas de costilla y tres fracturas de vértebras sintomáticas por cada 100 mujeres tratadas durante 3 años [2,30,31].

Una dosis oral semanal de 70 mg parece tener un balance riesgo-beneficio similar al régimen de 10 mg/día. Una dosis oral mensual de ácido risedrónico o ácido ibandrónico presenta más efectos adversos [32,33].

Extender el tratamiento con bifosfonatos durante más de 5 años no proporciona un beneficio tangible en términos de prevención de fracturas sintomáticas. Por tanto, el balance riesgo-beneficio del tratamiento se vuelve desfavorable [34].

Los efectos adversos de los bifosfonatos orales incluyen trastornos gastrointestinales, disfagia, úlceras orales y esofágicas, esofagitis, úlceras gástricas, hipocalcemia, hipofosfatemia, dolor óseo y articular, y osteonecrosis de la mandíbula y del canal auditivo externo. Se sospecha un riesgo de cáncer esofágico asociado con la exposición a bifosfonatos. La presencia de insuficiencia renal, fibrilación auricular y síndrome gripal se produce principalmente con la administración de bifosfonatos intravenosos [7,31,35].

Para reducir el riesgo de osteonecrosis de mandíbula, los pacientes deben visitar a un dentista y recibir cualquier terapia necesaria antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos [36].

La absorción de bifosfonatos orales se ve reducida por la ingesta de muchos fármacos y alimentos, incluyendo productos con aluminio, calcio, hierro o magnesio, como antiácidos, suplementos dietéticos con minerales, laxantes y lácteos [7,37,38].

Los fármacos que inhiben la función renal potencian los efectos adversos de los bifosfonatos, incluyendo la hipocalcemia [7,39].

Precauciones durante la terapia oral con bifosfonatos. Para reducir el riesgo de úlceras esofágicas y favorecer la absorción del fármaco, deben efectuarse las siguientes medidas: los bifosfonatos deben tomarse con un gran vaso de agua en posición sentado o de pie, con el estómago vacío, preferiblemente durante la mañana; y el paciente debe evitar acostarse, comer, o tomar otros medicamentos durante al menos media hora [7,31].

Raloxifeno: riesgo de trombosis venosa. Raloxifeno, un modulador selectivo del receptor estrogénico, es una alternativa para mujeres postmenopáusicas con antecedentes de fracturas por

fragilidad ósea pero que no son candidatas a la terapia con bifosfonatos. Sin embargo, debería evitarse el tratamiento con raloxifeno en mujeres con factores de riesgo de trombosis venosa profunda, especialmente en mujeres mayores de 70 años. En esta indicación, raloxifeno previene aproximadamente 4 fracturas vertebrales comprobadas radiológicamente por cada 100 mujeres tratadas durante 3 años, pero no se ha demostrado ningún efecto sobre otros tipos de fracturas [40,41].

Además, raloxifeno produce sofocos, aumento de peso, edema periférico, calambres en las piernas y depresión [7].

Raloxifeno conlleva el riesgo de interacciones farmacológicas, con un notable aumento de efectos adversos como trombosis. Así mismo, también aumenta el riesgo de hemorragia en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K. Raloxifeno aumenta los requerimientos de levotiroxina [7].

Otros tratamientos

No confiar en protectores de cadera. No se ha demostrado la eficacia de los protectores externos de cadera en la prevención de las fracturas de cadera y pueden producir una pérdida de autonomía [42].

Pacientes con terapia de corticoides a largo plazo. En ausencia de tratamientos de eficacia probada, la mejor forma de prevenir fracturas en un paciente con fragilidad ósea debido al tratamiento con corticoides a largo plazo es determinar la dosis efectiva mínima de corticoides para el paciente, y prescribirlos durante el menor tiempo posible. Deben priorizarse medidas no farmacológicas. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es crucial, si es necesario con la administración de suplementos [43,44].

Embarazo

Embarazo o sospecha de embarazo: evitar bifosfonatos y raloxifeno. Los bifosfonatos y raloxifeno fueron teratógenos en estudios con animales y deben evitarse durante todo el embarazo [45,46].

Los suplementos con calcio y vitamina D deben emplearse con cuidado durante el embarazo, evitando las dosis altas y tratamientos prolongados. Los suplementos deberían evitarse en casos de insuficiencia renal [27,47-49].

Prevención de fracturas relacionadas con la fragilidad ósea: tratamientos a evitar.

Ranelato de estroncio. Ranelato de estroncio presenta una eficacia modesta en la prevención secundaria de fracturas vertebrales. Además, presenta efectos adversos desproporcionados, incluyendo trastornos neuropsiquiátricos, tromboembolismo, muerte cardiovascular y necrólisis epidérmica tóxica [7,50,51].

Denosumab. Denosumab, que antagoniza una citoquina que estimula la actividad de los osteoclastos, presenta una eficacia limitada en la prevención de las fracturas óseas. También presenta unos efectos adversos desproporcionados, incluyendo dolor, infecciones graves, cáncer, pancreatitis, y osteonecrosis de la mandíbula y del canal auditivo externo [7,35,52].

Teriparatida y hormona paratiroidea recombinante. La

eficacia de teriparatida y la hormona paratiroidea recombinante en la prevención de las fracturas óseas está menos establecida que con el ácido alendrónico. Los efectos adversos graves de estos fármacos, la incertidumbre sobre sus riesgos a largo plazo, y su administración subcutánea sugieren evitar estos fármacos. Se han notificado casos de osteosarcomas en ratas de laboratorio [7,53-55].

Calcitonina. Calcitonina es carcinogénica y no se ha demostrado su eficacia en la prevención de fracturas relacionadas con la fragilidad ósea [56].

Terapia hormonal sustitutiva en la postmenopausia. Los efectos adversos graves potenciales, incluyendo trastornos cardiovasculares y cáncer, de la terapia hormonal sustitutiva en la postmenopausia parecen superar a sus beneficios en esta indicación [2,57].

Isoflavonas. No se ha demostrado la eficacia de las isoflavonas de la soja y del trébol rojo en la prevención de fracturas, mientras que sus efectos estrogénicos conllevan un riesgo de hiperplasia de endometrio y, posiblemente, cáncer de mama [58-60].

Fluoruro. No se ha establecido la eficacia del fluoruro en la prevención de fracturas. Puede producir síndrome doloroso en miembros inferiores y fluorosis [61,62].

Búsqueda bibliográfica y metodología. Esta revisión se basa en datos publicados en nuestra edición en francés de *Prescrire*, hasta el número 394 (agosto de 2016), y en el suplemento de Interacciones Farmacológicas. Fuentes adicionales incluyen *Martindale The Complete Drug Reference* (www.medicinescomplete.com) y el módulo de medicina interna de *UpToDate* (www.uptodate.com), último acceso el 26 de julio de 2016.

Esta revisión se preparó siguiendo la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la selección de documentos y su análisis, así como múltiples controles de calidad.

1. *Prescrire* Rédaction "Vitamine D et prévention des fractures. Pour certaines personnes âgées en institution" *Rev Prescrire* 2006; 26 (277): 764-765.
2. *Prescrire* Editorial Staff "Osteodensitometry in healthy postmenopausal women" *Prescrire Int* 2008; 17 (94): 69-72.
3. *Prescrire* Rédaction "Examens complémentaires pour lombalgie récente. Il est rare qu'imagerie et biologie soient indiquées d'emblée" *Rev Prescrire* 2001; 21 (223): 847-851.
4. *Prescrire* Rédaction "Prévention des fractures ostéoporotiques" *Rev Prescrire* 2008; 28 (294): 286.
5. Lewiecki EM et al. "Osteoporotic fracture risk assessment" *UpToDate* 2016.
6. *Prescrire* Rédaction "Prévention des fractures de la femme âgée. Le traitement de l'ostéoporose est, avec l'exercice physique et la prévention des chutes, un des moyens disponibles" *Rev Prescrire* 1998; 18 (183): 291-297.
7. *Prescrire* Rédaction "20-2. Patients ayant une ostéoporose" suppl. Interactions médicamenteuses.
8. *Prescrire* Rédaction "Les fractures ostéoporotiques chez les hommes. Deux fois moins fréquentes que chez les femmes" *Rev Prescrire* 2003; 23 (240): 455-459.
9. *Prescrire* Rédaction "Obésité: maigrir sans médicament. Deuxième partie. Des interventions non médicamenteuses pour réduire la morbidité" *Rev Prescrire* 2007; 27 (281): 197-201.
10. *Prescrire* Rédaction "Exercices physiques et conséquences graves des chutes" *Rev Prescrire* 2015; 35 (376): 129.

11. Prescrire Rédaction "Traitements des cancers du rectum ni localisés ni métastasés. Ajout d'une radiochimiothérapie à la chirurgie: moins de récurrences locales, mais plus d'effets indésirables" *Rev Prescrire* 2012; 32 (340): 119-124.
12. Prescrire Editorial Staff "Bisphosphonates: atypical fractures" *Prescrire Int* 2009; 18 (104): 257.
13. Prescrire Rédaction "5-1-4. Patients sous opioïde" suppl. Interactions médicamenteuses.
14. Prescrire Rédaction "19-4-2. Patients sous benzodiazépine ou apparenté" suppl. Interactions médicamenteuses.
15. Prescrire Rédaction "Risque de chutes des sujets âgés" *Rev Prescrire* 2002; 22 (228): 382.
16. Prescrire Rédaction "Fiche E2e. Bradycardies médicamenteuses en bref" suppl. Interactions médicamenteuses.
17. Prescrire Rédaction "Fiche E2h. Hypotension artérielle médicamenteuse en bref" suppl. Interactions médicamenteuses.
18. Prescrire Rédaction "Ce médicament est-il (encore) utile ?" *Rev Prescrire* 2015; 35 (380): 467.
19. Rosen HN et al. "Osteoporotic thoracolumbar vertebral compression fractures: clinical manifestations and treatment" *UpToDate* 2016.
20. Prescrire Editorial Staff "Calcium supplementation: cardiovascular risk?" *Prescrire Int* 2013; 22 (139): 152-153.
21. Prescrire Rédaction "Prévenir les chutes des sujets âgés" *Rev Prescrire* 1997; 17 (171): 202-204.
22. Prescrire Rédaction "Exercices physiques utiles aux femmes âgées" *Rev Prescrire* 2016; 36 (392): 457.
23. Rosen HN "Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis" *UpToDate* 2016.
24. Prescrire Rédaction "Adrigyl®: le retour" *Rev Prescrire* 2011; 31 (336): 741.
25. Prescrire Rédaction "Insuffisance" en vitamine D chez les adultes. Gare aux concepts trop vagues pour rendre service aux patients" *Rev Prescrire* 2013; 33 (356): 435-438.
26. Prescrire Rédaction "Fiche B5. Hypercalcémies médicamenteuses en bref" suppl. Interactions médicamenteuses.
27. "Calcium" *Martindale*, The Pharmaceutical Press 2016.
28. Prescrire Rédaction "Orocal vitamine D3® buvable: avec phosphate, contre-indiqué chez les insuffisants rénaux" *Rev Prescrire* 2010; 30 (316): 110.
29. Prescrire Rédaction "Prévention des fractures ostéoporotiques: pas de vitamine D pour tous" *Rev Prescrire* 2011; 31 (335): 683.
30. Prescrire Editorial Staff "Strontium, postmenopausal osteoporosis: too many unknowns" *Prescrire Int* 2005; 14 (80): 207-211.
31. Prescrire Editorial Staff "Alendronic acid: limited efficacy, risk of oesophagitis" *Prescrire Int* 1998; 7 (34): 38-40.
32. Prescrire Rédaction "acide alendronique 70 mg-Fosamax®. Nouveau dosage pour une prise hebdomadaire: un autre schéma posologique possible" *Rev Prescrire* 2003; 23 (238): 248-249.
33. Prescrire Rédaction "Acide risédronique à 75mg: prise mensuelle mais plus d'effets indésirables" *Rev Prescrire* 2009; 29 (303): 19.
34. Prescrire Editorial Staff "Do not use bisphosphonate therapy indefinitely for fracture prevention" *Prescrire Int* 2008; 17 (97): 214
35. Prescrire Editorial Staff "Bisphosphonates: osteonecrosis of the external auditory canal" *Prescrire Int* 2016; 25 (172): 154.
36. Prescrire Editorial Staff "Osteonecrosis of the jaw due to bisphosphonates" *Prescrire Int* 2008; 17 (97): 202-203.
37. Prescrire Rédaction "Fixation de substances et formation de complexes: un mécanisme d'interactions médicamenteuses" *Rev Prescrire* 2009; 29 (304): 108-111.
38. Prescrire Rédaction "Fiche P3. Fixation de substances et formation de complexes en bref" suppl. Interactions médicamenteuses.
39. Prescrire Rédaction "Fiche P4. Rein et médicaments en bref" suppl. Interactions médicamenteuses.
40. Prescrire Rédaction "bazédoxifène-Conbriza®. Ostéoporose: bonnet blanc et blanc bonnet" *Rev Prescrire* 2010; 30 (317): 174-175.
41. Prescrire Editorial Staff "Raloxifene and prevention of vertebral fracture (cont'd): mainly when oestrogen is contraindicated" *Prescrire Int* 2000; 9 (50): 190-191.
42. Prescrire Rédaction "Protecteurs externes de hanche. Espoirs déçus de prévention des fractures de hanche" *Rev Prescrire* 2007; 27 (283): 371-373.
43. Prescrire Rédaction "Fractures et corticothérapie générale chez l'adulte. Quelle prévention, pour quel risque?" *Rev Prescrire* 1999; 19 (193): 207-211.
44. Prescrire Editorial Staff "Corticosteroids: no drug prevention of fractures needed" *Prescrire Int* 2009; 18 (102): 175.
45. "Bisphosphonates" *Martindale*, The Pharmaceutical Press 2016.
46. "Raloxifene hydrochloride" *Martindale*, The Pharmaceutical Press 2016.
47. "Vitamin D substances" *Martindale*, The Pharmaceutical Press 2016.
48. Prescrire Editorial Staff "Gastro-oesophageal reflux during pregnancy" *Prescrire Int* 2015; 24 (166): 296-299.
49. Prescrire Editorial Staff "Preventing rickets with vitamin D. Supplementation for some children" *Prescrire Int* 2014; 23 (147): 73-78.
50. Prescrire Rédaction "Strontium: remboursement restreint et abaissé à 30%" *Rev Prescrire* 2011; 31 (338): 902.
51. Prescrire Rédaction "Fiche E3c. Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson médicamenteux en bref" suppl. Interactions médicamenteuses.
52. Prescrire Editorial Staff "Denosumab. Limited efficacy in fracture prevention, too many adverse effects" *Prescrire Int* 2011; 20 (117): 145-148.
53. Prescrire Editorial Staff "Teriparatide, osteoporosis: less well evaluated than alendronic acid" *Prescrire Int* 2005; 14 (75): 5-9.
54. Prescrire Rédaction "Tériparatide: anaphylaxies ajoutées dans le RCP" *Rev Prescrire* 2015; 35 (383): 664.
55. Prescrire Rédaction "hormone parathyroïde recombinante-Preoact®. Ostéoporose: me too du tériparatide, sans plus" *Rev Prescrire* 2007; 27 (288): 726 + (289): II de couv.
56. Prescrire Rédaction "Calcitonine cancérogène: restriction des durées de traitement" *Rev Prescrire* 2013; 33 (356): 428.
57. Prescrire Rédaction "8-2-2-2. Pro et contre d'effets indésirables des estroprogestatifs substitutifs de la ménopause" suppl. Interactions médicamenteuses.
58. Prescrire Rédaction "Les phytoestrogènes chez les femmes ménopausées. Peu d'effets avérés pour un risque qui reste à évaluer" *Rev Prescrire* 2007; 27 (286): 569-576.
59. Prescrire Editorial Staff "Phytoestrogens and endometrial hyperplasia" *Prescrire Int* 2006; 15 (82): 62-63.
60. Prescrire Rédaction "Les phytoestrogènes chez les femmes ménopausées. Peu d'effets avérés pour un risque qui reste à évaluer" *Rev Prescrire* 2003; 23 (242): 603-609.
61. Prescrire Editorial Staff "Fluoride and bone: no use in osteoporosis" *Prescrire Int* 1998; 7 (36): 110-111.
62. Prescrire Rédaction "Fluorose et ostéoporose" *Rev Prescrire* 2002; 22 (226): 199.

Vacuna frente al neumococo en grupos de alto riesgo

Revue Prescrire 2016; 36 (393): 554-556

Traducido por Salud y Fármacos

Uso cuestionable de la vacuna no conjugada 23-valente

El Consejo de Salud Pública de Francia (HCSP, por sus siglas en francés) ha estado recomendando la vacuna frente al neumococo

a personas mayores de 5 años con riesgo muy alto de infección invasiva por neumococo desde el 2013, de acuerdo con la siguiente pauta: dos dosis inyectables con un intervalo de dos

meses con la vacuna conjugada 13-valente Prevenar^o, seguido por una dosis de recuerdo tres años después con la vacuna no conjugada 23-valente Pneumo 23^o [1,2,3].

Según el HCSP, los grupos considerados de riesgo muy alto de infección invasiva por neumococo son pacientes inmunocomprometidos o aquellos con un síndrome nefrótico, pérdida de líquido cefalorraquídeo, portadores de un implante coclear o que son candidatos a un implante coclear. Los grupos de alto riesgo son los pacientes con un trastorno subyacente como enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar o hepática crónica, insuficiencia renal o diabetes no controlada con la dieta. En estos casos se recomienda una dosis de la vacuna 23-valente [1,2,4].

En este artículo, revisaremos la eficacia de la vacuna contra el neumococo en grupos de alto riesgo de infección invasiva por neumococo, a los que van dirigidas las recomendaciones del HCSP.

Inmunización frente al neumococo: dos vacunas

El neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) es una bacteria que produce infecciones invasivas y neumonías potencialmente mortales. Se han identificado más de 90 serotipos diferentes del neumococo, cuya presencia varía según regiones geográficas [5].

Además de los menores de 2 años y los adultos mayores de 65 años, ciertas poblaciones presentan un aumento del riesgo de infección por neumococo, en particular pacientes con enfermedades crónicas y pacientes con alteraciones en la inmunidad: asplenia o hipoesplenismo (incluyendo enfermedad de células falciformes homocigotas), inmunodeficiencia hereditaria, infección por VIH (independientemente del estado inmunológico), quimioterapia por un tumor sólido o una neoplasia hematológica, trasplante de órganos sólidos (tanto receptores de trasplantes como en espera de trasplante), trasplante de células madres hematopoyéticas, terapia inmunosupresora, bioterapia y/o terapia con corticosteroides para una enfermedad autoinmune o inflamatoria crónica, o síndrome nefrótico [4,5,6].

En 2016, en Francia había dos vacunas disponibles para prevenir estas infecciones.

De la vacuna no conjugada 14-valente a la 23-valente. La vacuna 23-valente contiene los antígenos correspondientes a 23 serotipos que producen entre el 50% y 60% de las infecciones por neumococo en adultos [7]. Se trata de una vacuna no conjugada.

La vacuna se autorizó en Francia en la década de los 80s para prevenir las infecciones por neumococo en grupos de alto riesgo. Su evaluación inicial se basó principalmente en estudios de inmunogenicidad [8-11]. Los datos de evaluación disponibles en ese momento son limitados y se obtuvieron con una vacuna 14-valente del mismo tipo [10]. La evaluación posterior se basó principalmente en estudios de casos-controles, que aportaron evidencias de nivel bajo, y un número muy pequeño de ensayos aleatorizados controlados con placebo que no demostraron su eficacia [11].

Las vacunas no conjugadas contra el neumococo no son

adecuadas para niños menores de 2 años por su baja inmunogenicidad en este grupo de edad [5].

De una vacuna conjugada 7-valente a una vacuna 13-valente.

La vacuna frente al neumococo 7-valente se autorizó en la Unión Europea en 2001 [6]. Esta vacuna se reemplazó en 2010 por una vacuna conjugada 13-valente contra 13 serotipos del neumococo, incluyendo los 7 serotipos cubiertos por la vacuna anterior.

Estos 13 serotipos son responsables de aproximadamente el 80% de los casos de infecciones invasivas por neumococo en niños menores de 5 años [4,5].

La conjugación de los antígenos polisacáridos del neumococo a un transportador de proteínas aumenta la magnitud y la duración de la respuesta inmune [3,4,6,12]. La eficacia de la vacuna conjugada 7-valente en niños se demostró en un ensayo controlado con placebo y posteriormente se confirmó en estudios epidemiológicos a gran escala [13].

La evaluación inicial de la vacuna conjugada 13-valente se basó únicamente en estudios de inmunogenicidad.

Escasa evaluación en grupos de riesgo

A mediados de 2016, la evaluación en grupos con alto riesgo de infección invasiva por neumococo ha sido escasa [5]. La vacunación con la vacuna 13-valente seguida por la vacuna 23-valente no se ha comparado en ensayos clínicos contra pacientes vacunados con solo una de estas vacunas.

La vacuna no conjugada 23-valente: sin eficacia probada.

Ningún análisis de datos de evaluación de la vacuna 23-valente en pacientes en riesgo de sufrir una infección invasiva, incluyendo adultos mayores de 65 años, realizado después de su comercialización, ha proporcionado pruebas claras de su eficacia [8,9,14].

En 2013, un Grupo de Revisión de Cochrane publicó un meta-análisis de ensayos que evaluaron la eficacia de la vacuna 23-valente en la prevención de infecciones por neumococo [15]. Los resultados indican que los vacunados sin antecedentes relevantes presentaban menos infecciones invasivas por neumococo [15]. En pacientes con trastornos crónicos (incluyendo bronquitis crónicas o cáncer de pulmón), la vacuna 23-valente no tenía un efecto estadísticamente significativo sobre la mortalidad (6 ensayos, 3.603 pacientes), el número de infecciones invasivas por neumococo (5 ensayos, 3.239 pacientes) o la frecuencia de neumonía (6 ensayos, 4.010 pacientes) [15].

En referencia a pacientes con infección por VIH, una revisión sistemática identificó un ensayo aleatorizado controlado con placebo efectuado en Uganda con 1.323 pacientes infectados. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad o en la incidencia de neumonía entre ambos grupos [16,17]. Los resultados de los estudios de cohorte incluidos en esta revisión sugirieron que la vacunación tiene un efecto protector, pero el riesgo de sesgo fue alto [16].

Entre 1998 y 2006 se llevó a cabo un estudio epidemiológico en Inglaterra y Gales. La vacunación masiva de pacientes mayores de 65 años con la vacuna no conjugada 23-valente se inició en 2003. Este estudio se combinó con un estudio de casos-controles.

En el estudio epidemiológico, la introducción de la vacunación masiva con la vacuna no conjugada 23-valente no tuvo un impacto detectable ni en los mayores de 65 años ni en el subgrupo de sujetos inmunocomprometidos. En el estudio caso-control, la vacunación redujo aproximadamente a la mitad el riesgo de infección por neumococo durante los dos primeros años, y parecía más efectiva en vacunados sanos sin factores de riesgo de infección significativos [18]. Su efectividad declinó en los años posteriores. La introducción de la vacunación con la vacuna conjugada 7-valente en niños llevó a la sustitución de las cepas de neumococo por serotipos no incluidos en esta vacuna. La vacunación con la vacuna 23-valente no pareció afectar a esta sustitución de serotipos.

Este resultado debería compararse con los observados en un estudio retrospectivo con 538 pacientes previamente sometidos a esplenectomía, normalmente tras un accidente. El riesgo de infección por neumococo pareció particularmente alto durante el mes posterior a la cirugía. En estos pacientes, normalmente jóvenes y sanos antes de la esplenectomía, la vacunación con la vacuna no conjugada 23-valente se asoció con un descenso estadísticamente significativo del riesgo de bacteriemia por neumococo, con un seguimiento medio de tres años: riesgo relativo 0,25 (intervalo de confianza del 95% (IC95): 0,1 – 0,6) [19,20].

Las vacunas conjugadas 7-valente y 13-valente. La evaluación inicial de la vacuna conjugada 7-valente incluyó pocos datos de grupos de alto riesgo [5].

La vacuna conjugada 7-valente se evaluó posteriormente en un ensayo aleatorizado en Malawi con 500 pacientes infectados por VIH. Tras aproximadamente un año de seguimiento, se notificó un descenso estadísticamente significativo de la frecuencia de infecciones por los serotipos vacunales en el grupo que recibió la vacuna (2% frente a 8% en el grupo no vacunado); sin embargo, no hubo diferencias en la incidencia de infecciones por todos los serotipos del neumococo (aproximadamente 10% en ambos grupos) [20-22].

La vacuna conjugada 13-valente se evaluó en un ensayo con aproximadamente 85.000 adultos mayores de 65 años sin factores de riesgo significativos: tras un seguimiento medio de 4 años, no se notificó un descenso del riesgo general de neumonía con esta vacuna, a pesar de su alta eficacia contra la neumonía por los serotipos del neumococo cubiertos por la vacuna [23].

Efectos adversos locales. Los efectos adversos de estas vacunas son comunes a todas las vacunas. La vacuna conjugada 13-valente produce principalmente reacciones en el sitio de inyección: dolor, hipersensibilidad, induración, eritema y limitación de movimientos del brazo [4,5]. Para la vacuna 23-valente, los efectos adversos locales fueron más frecuentes con la segunda inyección [9].

Recomendaciones basadas en estudios de inmunogenicidad y datos epidemiológicos

El HCSP francés cita principalmente datos de inmunogenicidad, pero la inmunogenicidad es un marcador alternativo que genera evidencia mucho más débil que los criterios de eficacia. La correlación entre los niveles de anticuerpos y la eficacia es incierta.

La vacuna conjugada 13-valente más inmunogénica que la vacuna 23-valente. De acuerdo con estos estudios, la vacuna conjugada 13-valente y la vacuna 23-valente generan respuestas inmunes satisfactorias en pacientes con infección por VIH o enfermedad de células falciformes, receptores de trasplantes de órganos y pacientes esplenectomizados [20]. En general la vacuna conjugada 13-valente fue más inmunogénica que la vacuna no conjugada 23-valente para la mayoría de los serotipos incluidos en ambas vacunas [4,20].

Un estudio con unos 200 pacientes infectados por VIH mostró que la vacunación previa con la vacuna conjugada refuerza la respuesta inmune creada por la vacuna no conjugada 23-valente para los serotipos comunes a ambas vacunas [20].

Por el contrario, en un estudio con 111 pacientes esplenectomizados, la respuesta inmune a la vacuna conjugada 13-valente se redujo con la vacunación previa con la vacuna no conjugada [20].

En niños, una dosis previa de la vacuna conjugada 7-valente no aumentó la respuesta inmune a una segunda dosis de la vacuna conjugada o a la vacuna no conjugada [20].

Datos epidemiológicos: menos infecciones invasivas por los serotipos vacunales. Según el Centro de Referencia Nacional Francés para el Neumococo y los datos procedentes de la red Epibac que monitoriza las infecciones bacterianas invasivas, la incidencia de infecciones invasivas por neumococo descendió en Francia entre 2008 y 2014 en todos los grupos de edad: de una media de 11,2 casos por cada 100.000 para el periodo 2008-2009 a 6,6 casos por cada 10.000 en 2014 [12,24,25].

Esta reducción se debe a un importante descenso en el número de infecciones invasivas causadas por serotipos incluidos en la vacuna conjugada 13-valente. Aunque se observó un incremento concomitante en infecciones invasivas causadas por serotipos no cubiertos por esta vacuna, esto no compensó por completo el beneficio obtenido por el descenso de infecciones por los serotipos de la vacuna [12,24,25].

No hay datos epidemiológicos que justifiquen el uso de la vacuna no conjugada además de la vacuna conjugada.

En resumen: estas recomendaciones son en gran parte pragmáticas pero débiles

Las recomendaciones de vacunación se basan en gran medida en datos epidemiológicos e inmunológicos, que aportan un bajo nivel de evidencia, y en la extrapolación de los datos obtenidos en otras poblaciones.

En el caso de la vacuna contra el neumococo también se basan en los siguientes datos: la vacuna conjugada 13-valente es más inmunogénica que la vacuna 23-valente; la vacuna 23-valente genera algún grado de respuesta inmune contra otros serotipos (aunque no hay datos sólidos de eficacia en poblaciones de alto riesgo); resulta plausible que la administración previa de la vacuna conjugada 13-valente mejore la inmunogenicidad de la vacuna 23-valente.

Como resultado, en general estas vacunas se recomiendan a todo

el mundo, con ligeras variaciones [7]. Sin embargo, dada la escasez de evidencia de la eficacia clínica o incluso epidemiológica, el empleo de la vacuna 23-valente resulta cuestionable, especialmente por la existencia de una vacuna más inmunogénica, con eficacia probada en varias indicaciones.

A comienzos de 2016, no hay datos sobre los beneficios de la estrategia de vacunación recomendada por el HCSP para pacientes en riesgo de infección invasiva por neumococo. Una evaluación de la eficacia y coste-efectividad de esta propuesta pragmática sería de gran ayuda.

Referencias seleccionadas procedentes de la búsqueda bibliográfica de Prescrire.

- Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé "Repère pour votre pratique. Infections invasives à pneumocoque: vaccination" Abril 2015. inpes.sante.fr acceso 4 de abril de 2016:4 páginas.
- Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits de la Femme "Calendrier des vaccinations et des recommandations vaccinales 2016". www.sante.gouv.fr acceso 9 de mayo de 2016: 51 páginas.
- Haut Conseil de la Santé Publique "Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque" 25 de abril de 2013: 13 páginas.
- Prescrire Rédaction "Vaccin pneumococcique à 13 valences.Prevenir 13°. Chez les enfants et les adultes âgés de moins de 50 ans: uniquement chez certains patients à risque élevé" Rev Prescrire 2014;34 (369): 490-491.
- Prescrire Editorial Staff "7-valent pneumococcal conjugate vaccine: prevents rare invasive infections in infants" Prescrire Int 2002; 11 (57): 7-10.
- Prescrire Editorial Staff "13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Attractive, but close monitoring required" Prescrire Int 2011; 20 (112): 5-9.
- Musher DM et al. "Pneumococcal vaccination in adults" UpToDate 2016.
- Prescrire Editorial Staff "Pneumococcal vaccine solution for SC or IM injection" Prescrire Int 1998;7 (33): 16-18.
- Prescrire Editorial Staff "Pneumococcal vaccination for elderly subjects: still no proof of clinical efficacy" Prescrire Int 2000; 9 (48): 106-109.
- Prescrire Rédaction "Pneumo 23°" Rev Prescrire 1988; 8 (75): 222-223.
- Prescrire Rédaction "Pneumo 23° (suite)" Rev Prescrire 1999; 19 (193): 236.
- Direction Générale de la Santé, Comité Technique des Vaccinations "Guide des vaccinations,édition 2012". www.inpes.sante.fr acceso 29 de febrero de 2016.
- Prescrire Editorial Staff "Infant immunisation with a pneumococcal conjugate vaccine: from the age of 2 months, for all infants" Prescrire Int 2006;15 (86): 227-233.
- Prescrire Editorial Staff "23-valent pneumococcal polyside vaccination: efficacy not yet demonstrated" Prescrire Int 2010; 19 (106): 84.
- Moberley S et al. "Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults" (Cochrane Review) (última actualización 2012). En: "The Cochrane Library", John Wiley and Sons, Chichester 2013;número 1: 81 páginas.
- Pedersen RH et al. "The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in HIV infected adults: a systematic review" HIV Medicine 2011; 12: 323-333.
- French N et al. "23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial" Lancet 2000; 355 (9221): 21062111.
- Andrews NJ et al. "Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales" Vaccine 2012; 30(48): 6802-6808.
- Ejstrud P et al. "Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study" Scand J Infect Dis 2000; 32 (5): 521-525.
- Haut Conseil de la Santé Publique "Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques recommandations" 2012: 146 páginas.
- Prescrire Editorial Staff "Pneumococcal vaccination: effective in children under the age of 2 years" Prescrire Int 2009; 18 (104): 266.
- French N et al. "A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults" N Engl J Med 2010; 362 (9): 812-22.
- Prescrire Editorial Staff "Pneumococcal conjugate vaccine: do not routinely vaccinate adults aged 65 years and older" Prescrire Int 2016; 25(172): 157-158.
- Centre National de Référence des Pneumocoques "Rapport d'activité 2014". www.invs.sante.fr acceso 7 de abril de 2016: 97 páginas.
- Institut de Veille Sanitaire "Infections invasives d'origine bactérienne. Réseau Epibac. Bulletin du réseau de surveillance des infections bactériennes invasives". invs.sante.fr acceso 7 de abril de 2016:4 páginas.

Medicamentos para el trastorno bipolar (*Medications for bipolar disorder*)

Worst Pills Best Pills Newsletter, marzo de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

El trastorno bipolar, también conocido como enfermedad maniaco-depresiva es una enfermedad mental crónica que causa cambios inusuales en el estado de ánimo y en los niveles de energía y actividad [1]. Estos cambios varían con periodos de euforia extrema 'alto', y conducta con gran energía (un episodio maniaco) en alternancia con periodos de mucha tristeza 'bajo', un periodo sin esperanza (episodio depresivo). En ocasiones el estado de ánimo incluye los dos síntomas: el maníaco y el depresivo simultáneamente (lo que se conoce como un episodio mixto). Los cambios de ánimo también pueden cambiar rápidamente de alto a bajo y volverse a invertir en unos pocos días, e incluso en cuestión de horas (ciclos rápidos). Puede ocurrir un episodio hipomaniaco, diferente al trastorno estable, en el cual la persona puede sentirse y funcionar bien, y solo su familia o amigos reconocen la anormalidad en su comportamiento.

Estudios realizados recientemente estiman que hay 5,4 millones de personas en EE UU con trastorno bipolar, y de estos cerca de un tercio permanece sin tratamiento [2].

Los medicamentos para el tratamiento del trastorno bipolar tienen como principal propósito: controlar los estados de ánimo "altos" y "bajos" en pacientes con episodios agudos de tipo maniaco, depresivo o mixto, y en el caso de pacientes con estado estable o hipomaniaco se busca reducir o prevenir estos episodios, mejorando de esta manera su comportamiento (tratamiento de mantenimiento) [3].

Sin embargo, elegir el tratamiento adecuado para cada paciente constituye un reto. Algunos medicamentos pueden ayudar con algunos de los objetivos del tratamiento pero no con otros,

además de que todos los medicamentos producen efectos secundarios. Adicionalmente, algunos medicamentos a pesar de no estar aprobados por la FDA para esta condición, están siendo promocionados ilegalmente para el tratamiento del trastorno bipolar [4,5].

Medicamentos aprobados para tratar el trastorno bipolar

Clase de medicamentos	Nombre
Estabilizadores de ánimo	Litio* (Lithobid)
Anti-convulsivos	Carbamacepina ER (Equetro) Divalproex (Depakote, Depakote ER) Lamotrigina (Lamictal, Lamictal ODT)
Anti-psicóticos atípicos	Aripiprazole (Abilify)* Asenapine (Saphris)* Cariprazine (Vraylar)** Lurasidone (Latuda)** Olanzapina (Zyprexa)* Qutiapina (Seroquel, Seroquel ER)* Risperidona (Risperdal)* Ziprasidona (Geodon)***

* Uso Limitado

** No usar hasta dentro de siete años (hasta octubre 28 para lurasidone y septiembre 12, 2022 para cariprazine)

*** No Usar

Litio (LITHOBID)

El litio ha estado disponible durante décadas como estabilizador del estado de ánimo [6]. Continúa siendo el medicamento más confiable para el tratamiento del trastorno bipolar, por lo que se prescribe de por vida a muchos pacientes [7]. Se aprobó y ha demostrado que funciona y por esta razón es el medicamento de elección, tanto para controlar los síntomas durante episodios maníacos agudos como para prevenir o disminuir la intensidad de futuros episodios maníacos [8, 9]. También se sabe que reduce el riesgo de suicidio [10]. Sin embargo, no suele ser beneficioso en casos de episodios mixtos o en episodios de ciclos rápidos [11]. Además, no hay suficiente evidencia que respalde su efectividad para prevenir los episodios depresivos [12, 13].

El litio tiene sus desventajas [14]: se pueden necesitar de una a tres semanas para que haga efecto, tiene una advertencia de caja negra (la advertencia más severa que la FDA puede solicitar) porque si se toma en dosis mayores a las prescritas puede causar toxicidad grave, además requiere análisis regulares de su concentración en sangre y si se deja abruptamente puede causar síndrome de abstinencia (con náusea y vómito). El litio produce muchos efectos secundarios, incluyendo alteraciones cardíacas en recién nacidos cuya madre consumió litio durante la gestación, función anormal de las glándula tiroides y paratiroides, daño renal e incremento de los niveles de calcio en sangre. Puede ocasionar estrés por calor (que es la inhabilidad del cuerpo a ajustarse a la alta temperatura).

Divalproex (DEPAKOTE)

El divalproex es un anticonvulsivo que también está aprobado para tratar los episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar (su presentación de liberación lenta [DEPAKOTE ER] también está aprobada para los episodios mixtos) [15]. Está

recomendado como tratamiento de primera línea, sin combinar con otros medicamentos, en los episodios maníacos agudos, pero no en los depresivos [16]. No hay evidencia suficiente, procedente de los ensayos clínicos, que sustente su uso durante más de tres semanas en las fases de manía [17]. Por esto no debe utilizarse como tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar.

El divalproex tiene una advertencia de caja negra porque puede causar toxicidad hepática fatal e inflamación del páncreas, así como defectos graves de nacimiento si se utiliza durante la gestación. La FDA recomendó no usar este medicamento durante el embarazo ni en mujeres que están en edad de concebir. En 2008 la agencia emitió una advertencia de seguridad sobre el incremento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes que toman divalproex u otros medicamentos anticonvulsivos [18].

Lamotrigine (LAMICTAL)

La lamotrigina es otro anticonvulsivo, aprobado como tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar [19]. Hay evidencia de su efectividad como tratamiento único o combinado con litio, para reducir el riesgo de recurrencia de episodios bipolares, especialmente en pacientes que experimentan episodios depresivos [20]. Sin embargo, no está aprobado para el tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos [21].

Lleva una advertencia de caja negra porque puede producir erupciones graves que ponen en peligro la vida, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (ampollas dolorosas y erupción en la piel y membranas mucosas) y necrosis epidérmica tóxica (descamación anormal de la piel). Se debe ajustar cuidadosamente la dosis de lamotrigina durante un periodo mínimo de seis semanas, para minimizar el riesgo de las reacciones graves de la piel [22].

La lamotrigine, al igual que el divalproex, se ha asociado a un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas [23]. En 2010 la FDA emitió una advertencia de seguridad acerca del incremento del riesgo de meningitis aséptica (inflamación del cerebro y las membranas de la médula espinal) asociado al uso de este medicamento [24].

Carbamazepina de liberación lenta (EQUETRO)

La carbamazepina de liberación lenta en el tercer anticonvulsivo aprobado para el tratamiento de los episodios agudos de manía o mixtos en adultos [25]. Usualmente no es el medicamento de primera elección porque es menos efectivo que el litio [26]. No obstante, algunas veces es útil en pacientes bipolares con ciclos rápidos. Puede aportar mayores beneficios si se toma en combinación con litio que si se toma solo.

Tiene una etiqueta de caja negra porque presenta efectos secundarios graves, incluyendo falta de producción de células nuevas en la médula ósea, y reacciones dermatológicas como el síndrome de Stevens-Johnson [27]. No se recomienda el uso de carbamazepina durante la gestación por que incrementa el riesgo de defectos graves de nacimiento.

Antipsicóticos atípicos

Se han aprobado ocho antipsicóticos atípicos (ver cuadro) para el

tratamiento de los episodios agudos maníacos, depresivos o mixtos, ya sea para tratamiento como medicamento único o en combinación con litio o divalproex. Estos medicamentos son los más potentes que se utilizan en la fase maniaca aguda [28]. Por ejemplo, algunos pacientes responden al tratamiento con quetiapina (SEROQUEL, SEROQUEL ER) después de aproximadamente una semana de haber iniciado la terapia [29]. Aunque algunos de estos medicamentos están aprobados para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar, hay poca investigación que sustente su uso a largo plazo [30].

Al igual que todos los antipsicóticos, estos medicamentos tienen advertencias de caja negra porque pueden incrementar el riesgo de muerte en pacientes con psicosis relacionada con la demencia [31]. También se ha asociado a accidentes cerebro-vasculares (y otros efectos adversos cardiovasculares), complicaciones metabólicas (como la diabetes) [32, 33] y aumento de peso. También se han asociado a efectos secundarios relacionados con el movimiento, incluyendo acatisia (inquieta y e inhabilidad de sentarse quieto) [34], parkinsonismo (rigidez de los músculos y cara de máscara [reducción de la habilidad para hacer expresiones faciales]) [35] y disquinesia tardía (movimientos involuntarios de la cara, brazos y piernas) [36]. Otros efectos secundarios que producen estos medicamentos incluyen reacciones anticolinérgicas, incluyendo incremento de la frecuencia cardíaca, visión borrosa, boca seca y disminución de la sudoración [37], lo cual es especialmente problemático en adultos mayores. Hay evidencia limitada de la seguridad de estos medicamentos durante la gestación [38].

Antidepresivos

Hay controversia acerca del uso de antidepresivos en el trastorno bipolar, porque pueden detonar un episodio maníaco o de ciclos rápidos [39]. Sin embargo, para los pacientes con episodios depresivos y resistencia al tratamiento se puede utilizar un inhibidor selectivo de la serotonina, como la fluoxetina (PROZAC, SELFEMRA) en combinación con olanzapina [40]. La FDA aprobó una píldora que combina los dos medicamentos (el nombre comercial es SYMBYAX) para el tratamiento a corto plazo de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar.

Lo que usted puede hacer

Si usted padece de trastorno bipolar, hable con su médico acerca de los medicamentos que le presentamos en este artículo, para que discutan los riesgos y beneficios de estos medicamentos y encuentren el que en su caso aporte más beneficio. Nunca descontinúe un medicamento de repente sin supervisión médica. Asista a sus citas de control regularmente y comente si ha experimentado cambios de ánimo o efectos secundarios. Es recomendable utilizar terapia psicológica porque el medicamento solo no es suficiente para manejar el trastorno bipolar. Si tiene pensamientos suicidas y reside en EE UU llame al número de prevención al National Suicide Prevention Lifeline al 800-273-8255 inmediatamente.

Referencias

1. National Institutes of Health. Bipolar disorder. April 2016. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/bipolar-disorder/index.shtml>. Accessed December 16, 2016.
2. Treatment Advocacy Center. Research weekly: Prevalence of treated and untreated severe mental illness by state. May 17,

2016. <http://www.treatmentadvocacycenter.org/fixing-the-system/features-and-news/3076-research-weekly-prevalence-of-treated-and-untreated-severe-mental-illness-by-state>. Accessed January 25, 2017.
3. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1672-1682.
4. Department of Justice. Justice news. Pharmaceutical companies to pay \$214.5 million to resolve allegations of off-label promotion of ZONEGRAN. December 15, 2010. <https://www.justice.gov/opa/pr/pharmaceutical-companies-pay-2145-million-resolve-allegations-label-promotion-zonegran>. Accessed January 3, 2017.
5. Food and Drug Administration. Office of Criminal Investigations. Novartis Pharmaceuticals Corporation to pay \$422.5 million for off-label drug marketing. September 30, 2010. <http://www.fda.gov/ICECI/CriminalInvestigations/ucm228104.htm>. Accessed January 3, 2017.
6. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1672-1682.
7. Malhi GS, Outhred T. Therapeutic mechanisms of lithium in bipolar disorder: recent advances and current understanding. *CNS Drugs*. 2016;30(10):931-949.
8. ANI Pharmaceuticals, Inc. Label: lithium (LITHOBID). June 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/get-File.cfm?setid=f7f5b69a-c2a1-4586-a189-1475d41387c0&type=pdf&name=f7f5b69a-c2a1-4586-a189-1475d41387c0>. Accessed January 11, 2017.
9. Oruch R, Elderbi MA, Khattab HA, et al. Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur J Pharmacol*. 2014;740:464-473.
10. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1672-1682.
11. Price A, Marzani-Nissen G. Bipolar disorder: a review. *Am Fam Physician*. 2012;85(5):483-493.
12. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, et al. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):217-22.
13. Oruch R, Elderbi MA, Khattab HA, Pryme IF, Lund A. Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur J Pharmacol*. 2014;740:464-473.
14. WorstPills.org. Drug profile: Lithium (LITHOBID). Updated July 2016. http://www.worstpills.org/member/drugprofile.cfm?m_id=75. Accessed January 11, 2017.
15. AbbVie Inc. Label: divalproex (DEPAKOTE ER). November 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/get-File.cfm?setid=0dc024ce-efc8-4690-7cb5-639c728fccac&type=pdf&name=0dc024ce-efc8-4690-7cb5-639c728fccac>. Accessed January 11, 2017.
16. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2009;15(1):1-44.
17. AbbVie Inc. Label: divalproex (DEPAKOTE, DEPAKOTE ER). November 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/get-File.cfm?setid=0dc024ce-efc8-4690-7cb5-639c728fccac&type=pdf&name=0dc024ce-efc8-4690-7cb5-639c728fccac>. Accessed January 11, 2017.
18. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: Suicidal behavior and ideation and antiepileptic drugs. December, 2008. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100192.htm>. Accessed January 11, 2017.
19. Alembic Pharmaceuticals Limited. Label: lamotrigine. Updated November 2015. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/get-File.cfm?setid=ae6522d4-d824-44aa-afe0-70cdbc845af&type=pdf&name=ae6522d4-d824-44aa-afe0-70cdbc845af>. Accessed December 16, 2016.

20. Malhi GS, McAulay C, Das P, Fritz K. Maintaining mood stability in bipolar disorder: A clinical perspective on pharmacotherapy. *Evid Based Ment Heal*. 2015;18(1):1-6.
21. Alembic Pharmaceuticals Limited. Label: lamotrigine. Updated November 2015. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=ae6522d4-d824-44aa-afe0-70cdcbd845af>. Accessed January 11, 2017.
22. Price A, Marzani-Nissen G. Bipolar disorder: A review. *Am Fam Physician*. 2012;85(5):483-493.
23. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: Suicidal behavior and ideation and antiepileptics drugs. December 2008. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100192.htm>. Accessed January 11, 2017.
24. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Aseptic meningitis associated with use of Lamictal (lamotrigine). August 2010. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm221847.htm>. Accessed January 11, 2017.
25. Validus Pharmaceuticals LLC. Label: carbamazepine ER (EQUETRO). October 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/get-File.cfm?setid=be478f3c-40f6-47cc-8ab9-f420a9372b1c&type=pdf&name=be478f3c-40f6-47cc-8ab9-f420a9372b1c>. Accessed January 11, 2017.
26. Malhi GS, McAulay C, Das P, Fritz K. Maintaining mood stability in bipolar disorder: A clinical perspective on pharmacotherapy. *Evid Based Ment Heal*. 2015;18(1):1-6.
27. Validus Pharmaceuticals LLC. Label: carbamazepine ER (EQUETRO). October 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/get-File.cfm?setid=be478f3c-40f6-47cc-8ab9-f420a9372b1c&type=pdf&name=be478f3c-40f6-47cc-8ab9-f420a9372b1c>. Accessed January 11, 2017.
28. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1672-1682.
29. Price A, Marzani-Nissen G. Bipolar disorder: A review. *Am Fam Physician*. 2012;85(5):483-493.
30. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1672-1682.
31. Food and Drug Administration. FDA requests boxed warnings on older class of antipsychotic drugs. June 2008. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116912.htm>. Accessed January 12, 2017.
32. Price A, Marzani-Nissen G. Bipolar disorder: A review. *Am Fam Physician*. 2012;85(5):483-493.
33. Orsolini L, Tomassetti C, Valchera A, et al. An update of safety of clinically used atypical antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(10):1329-1347.
34. Drug-induced acute akathisia (restlessness). Worst Pills, Best Pills News. April 2011. http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=737. Accessed January 12, 2017.
35. Drug-induced parkinsonism. Worst Pills, Best Pills News. October 2010. https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=711. Accessed January 12, 2017.
36. Price A, Marzani-Nissen G. Bipolar disorder: A review. *Am Fam Physician*. 2012;85(5):483-493.
37. Lieberman J III. Managing anticholinergic side effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(Suppl 2):20-23.
38. Drugs for bipolar disorder. *Med Lett Drugs Ther*. 2016;58(1501):103-106.
39. Drug treatment of bipolar disorder. *Harv Ment Health Lett*. 2006;22(11):1-4.
40. Malhi GS, McAulay C, Das P, Fritz K. Maintaining mood stability in bipolar disorder: A clinical perspective on pharmacotherapy. *Evid Based Ment Heal*. 2015;18(1):1-6.

Muchos medicamentos para la psoriasis son inseguros durante el embarazo

(Many psoriasis drugs unsafe during pregnancy)

Worst Pills Best Pills Newsletter, abril de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

Muchos fármacos acarrear riesgos de defectos congénitos cuando la mujer los consume durante el embarazo, y los que se utilizan para las enfermedades de la piel no son la excepción. Algunos de los fármacos para la psoriasis (una enfermedad crónica que se caracteriza por presentar placas elevadas e inflamadas en la piel) son particularmente peligrosos cuando se administran durante la gestación, tanto así que las mujeres en edad fértil deben utilizar al menos dos métodos de control de la natalidad mientras consumen estos medicamentos. Aunque no hay una asociación clara entre los defectos congénitos y otros medicamentos disponibles para el tratamiento de la psoriasis es mejor evitarlos como medida de precaución. Solamente algunos pocos tratamientos son realmente seguros durante la gestación.

Tres fármacos con el más alto riesgo durante la gestación

Hay evidencia clara de que numerosos fármacos contra la psoriasis acarrear un elevado riesgo de defectos congénitos.

La FDA aprobó el metotrexato (OTREXUP, RASUVO, TREXALL) solo en casos de psoriasis severa incapacitante que no responde a otros fármacos ni a terapias no medicamentosas, como es el caso de la terapia con luz ultravioleta (UV) [1]. La agencia la ha designado como categoría X, es decir que los estudios en animales y en humanos han mostrado evidencia de lesiones fetales y el riesgo de usarlo durante la gestación es claramente superior a los beneficios que se pudieran obtener. El

riesgo de muerte fetal y defectos congénitos es tan alto que la FDA requirió que el fármaco incluyera una advertencia de caja negra en la etiqueta, esta es la advertencia más fuerte que emite la agencia, para que las mujeres embarazadas eviten tomar el fármaco.

Otro fármaco calificado como categoría X cuando se consume durante la gestación es el acitretin (SORIATANE), que ha sido aprobado únicamente en casos de psoriasis severa. Al igual que el metotrexato solo debe usarse cuando otros tratamientos más seguros hayan fracasado [2]. El acitretin es especialmente peligroso porque uno de sus derivados causa defectos congénitos y puede permanecer en el cuerpo de la mujer varios años después de haber ingerido la última dosis. Además, el consumo de alcohol puede incrementar la acumulación de este derivado.

La etiqueta del acitretin advierte que las mujeres en edad fértil deben abstenerse de consumir alcohol, utilizar al menos dos métodos efectivos de control de la natalidad, y hacerse pruebas de embarazo periódicamente hasta tres años después de tomar la última dosis de tratamiento. Sin embargo, los residuos del peligroso derivado pueden persistir por mucho más tiempo: a una mujer se le detectaron restos del derivado más de cuatro años después de dejar de tomar el fármaco.

El tazaroteno (AVAGE, FABIOR, TAZORAC), que se aplica en

forma de crema, gel o espuma, constituye el tercer fármaco categoría X aprobado para el tratamiento de la psoriasis [3]. El tazaroteno está relacionado con la isotretinina (ABSORICA, AMNESTEEM, CLARAVIS, MYORISAN, ZENATATE y anteriormente, ACCUTANE), una píldora para el acné que se sabe incrementa el riesgo de defectos congénitos graves.

Si usted es una mujer en edad fértil, no use acitretin; causa defectos congénitos graves, además de que pueden quedar cantidades tóxicas en su cuerpo durante muchos años, lo que conlleva un riesgo para futuros embarazos. Es importante que utilice al menos dos formas confiables de control de la natalidad antes, durante y al menos un mes después de tomar metotrexato o tazarotene.

Otros fármacos a evitar durante la gestación

Otros fármacos para la psoriasis no se han asociado tan claramente a defectos congénitos, pero hay poca evidencia sobre la seguridad de su uso durante la gestación. Por esto es que las mujeres que están embarazadas o pueden quedarse embarazadas deben evitar estos fármacos a menos que los síntomas sean severos y hayan fallado otras opciones más seguras.

La ciclosporina (GENGRAF, NEORAL, SANDIMMUNE), un fármaco aprobado para la psoriasis severa incapacitante, puede aumentar el riesgo de bajo peso al nacer y causar un parto prematuro [4, 5].

Algunas veces, los médicos tratan la psoriasis de moderada a severa en mujeres embarazadas con fármacos biológicos como el infliximab (INFLECTRA, REMICADE), etanercept (ENBREL, ERELZI) y adalimumab (AMJEVITA, HUMIRA) [6]. Sin embargo, hay informes de defectos congénitos en los hijos de mujeres que utilizaron infliximab o etanercept durante el embarazo, aunque no se ha establecido una relación causal [7]. No se ha estudiado el efecto de consumir el fármaco biológico ustekinumab (STELARA) durante la gestación [8].

Estos fármacos biológicos para tratar la psoriasis, son inmunosupresores, y pueden cruzar la placenta. Se debe tener en cuenta que no se deben aplicar vacunas vivas a los niños que tuvieron exposición fetal a estos medicamentos, como la vacuna MMR (sarampión, paperas y rubeola) durante los primeros meses de vida, ya que pueden desarrollar infecciones graves por los virus vivos [9].

En dosis altas, el calcipotriene (DOVONEX, SORILUX) y calcitriol (VECTICAL), ambos fármacos derivados de la vitamina D, pueden afectar el desarrollo óseo del feto [10]. Sin embargo, la aplicación de la crema en pequeñas áreas del cuerpo no parece ser perjudicial.

A veces los médicos prescriben tacrolimus (ASTAGRAF XL, ENVARSUS XR, PROGRAF, PROTOPIC), pimecrolimus (ELIDEL) y alquitrán de carbón (con muchos nombres de marca) para la psoriasis, aunque la FDA no ha aprobado su uso para esta enfermedad [11], (la FDA no ha aprobado el uso del alquitrán de carbón en ninguna enfermedad). Los estudios en animales han demostrado que las dosis altas de alquitrán de carbón también producen defectos congénitos [12].

Tratamientos más seguros

Muchas mujeres experimentan una mejoría de los síntomas de la psoriasis durante el embarazo porque las hormonas del embarazo contribuyen a ciertos cambios en el sistema inmune [13]. Los emolientes y humidificantes, que no causan defectos congénitos, constituyen una buena alternativa para el manejo de las mujeres con síntomas leves [14].

Para las mujeres con síntomas más severos, la aplicación de esteroides tópicos son una opción. Los estudios no han detectado un aumento en el riesgo de defectos congénitos o de otras lesiones, cuando se aplican esteroides tópicos durante el embarazo [15]. Sin embargo se deben evitar los esteroides muy potentes durante la gestación, porque pueden ocasionar bajo peso al nacer [16].

La terapia con luz ultravioleta suele ser segura durante la gestación. Sin embargo, la luz ultravioleta puede disminuir los niveles de ácido fólico, y la deficiencia de ácido fólico durante el embarazo se asocia a ciertos defectos de la médula espinal [17]. Las mujeres que quieren quedar embarazadas deben pedirle a su médico que les haga un examen de los niveles de ácido fólico durante la terapia con luz ultravioleta. Todas las mujeres que están planeando un embarazo o se embarazan, deben tomar 400 microgramos diarios de ácido fólico, independientemente de si están o no en terapia con luz ultravioleta [18].

Referencias

1. Teva Women's Health. Label: methotrexate (Trexall). August 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=e942f8db-510f-44d6-acb5-b822196f5e8c&type=pdf&name=e942f8db-510f-44d6-acb5-b822196f5e8c>. Accessed February 13, 2017.
2. Stiefel Laboratories. Label: acitretin (SORIATANE). May 2015. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=cec7851f-c7af-4e9e-a5e4-a585c70510d2&type=pdf&name=cec7851f-c7af-4e9e-a5e4-a585c70510d2>. Accessed February 13, 2017.
3. Allergan. Label: tazarotene gel (TAZORAC). July 2014. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=75145c21-6ef2-455a-8a67-d48ddd4181a4&type=pdf&name=75145c21-6ef2-455a-8a67-d48ddd4181a4>. Accessed February 13, 2017.
4. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, et al. National Transplantation Pregnancy Registry—Outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation*. 1994;57(4):502-506.
5. Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: A meta-analysis. *Transplantation*. 2001;71(8):1051-1055.
6. Pomeranz MK, Strober BE. Management of psoriasis in pregnancy. *UpToDate.com*. October 3, 2016.
7. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, et al. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: A review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol*. 2009;36(3):635-641.
8. Pomeranz MK, Strober BE. Management of psoriasis in pregnancy. *UpToDate.com*. October 3, 2016.
9. Pomeranz MK, Strober BE. Management of psoriasis in pregnancy. *UpToDate.com*. October 3, 2016.
10. *Ibid*.
11. *Ibid*.
12. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation. Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):401.e1-401.e14.
13. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, et al. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol*. 2005;141(5):601-606.
14. Pomeranz MK, Strober BE. Management of psoriasis in pregnancy. *UpToDate.com*. October 3, 2016.
15. *Ibid*.

16. *Ibid.*

17. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation. Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):401.e1-401.e14.

18. Centers for Disease Control and Prevention. Folic acid: Frequently asked questions. <https://www.cdc.gov/ncbddd/folicacid/faqs.html>. Accessed February 13, 2017.

Premios Prescrire 2016

Rev Prescrire, 2017; 37(400): 84-85

Traducido por Salud y Fármacos

El Equipo Editorial de *Prescrire* concede anualmente, con total independencia, tres Premios Prescrire para Fármacos, Envases e Información. Estos premios complementan la revisión anual que se publica a comienzo de cada año en nuestra edición en francés y en el mes de mayo en *Prescrire International*. Las normas que rigen los tres Premios Prescrire están disponibles online en english.prescrire.org.

Premios Prescrire para Fármacos 2016

Todos los productos nuevos o las nuevas indicaciones evaluadas durante el año pasado en la sección “Nuevos Productos” de nuestra edición en francés son candidatos para los Premios Prescrire para Fármacos.

Cada mes, el Equipo Editorial de *Prescrire* presenta un análisis sistemático, comparativo, de los datos disponibles sobre: los fármacos de reciente aprobación en Francia y en la Unión Europea, las nuevas indicaciones terapéuticas concedidas a fármacos existentes, y sobre la comercialización de fármacos existentes en una nueva formulación o con diferente envase. El objetivo consiste en ayudar al lector a distinguir, entre la plétora de productos nuevos, aquellos medicamentos que merecen añadirse a su lista de terapias útiles o que merecen emplearse en lugar de productos existentes, así como los fármacos a evitar.

Nuestro análisis se basa en procedimientos rigurosos que incluyen una búsqueda bibliográfica minuciosa, participación de un grupo de revisores específicos en cada revisión, y varios controles de calidad para verificar que el texto es congruente con los datos disponibles (consulte nuestra página web para más información: english.prescrire.org).

Total independencia. El Equipo Editorial de *Prescrire* realiza estos análisis libre de cualquier influencia de la industria o institucional. Nuestra independencia es posible porque *Prescrire* se financia exclusivamente a través de sus suscriptores. Ninguna de las versiones, en francés o en inglés, incluye publicidad pagada, ni recibimos subvenciones o subsidios de ningún tipo (consulte nuestro informe financiero anual en los números de junio de cada año de *Prescrire International*).

Los Premios Prescrire para Fármacos se recopilan al final de cada año. Se basan en las revisiones publicadas durante el año en la edición en francés y tienen en cuenta cualquier nuevo dato disponible desde la publicación inicial del artículo. Estos premios se otorgan a fármacos que constituyen un avance terapéutico, al ofrecer una mayor eficacia, menos efectos adversos o menos graves (para una eficacia similar), o una administración más segura o sencilla.

Dos fármacos “Notables” en 2016. Dos de los productos incluidos en la sección “Nuevos Productos” de nuestra edición en

francés en 2016 lograron un Premio Prescrire para Fármacos. Ninguno de los nuevos productos examinados constituyó un avance terapéutico suficiente para justificar un “Pilule d’Or” o Golden Pill (Pildora Dorada en español) o ni siquiera un lugar en nuestro “Listado de Honor”.

Los dos premios fueron para fármacos oncológicos que *Prescrire* consideró como “Notables”. Ambos han demostrado prolongar la supervivencia en unos pocos meses, como media, pero con muchos efectos adversos graves, algunos de los cuales podían ser fatales.

Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia para algunos pacientes con melanoma o cáncer de pulmón. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal que estimula la actividad de los linfocitos en particular, activando así la respuesta inmune a las células tumorales.

En un ensayo en pacientes con melanoma metastásico o no operable con mutación BRAF V600-negativo y que no habían recibido tratamiento previo para este estadio de la enfermedad, nivolumab fue bastante más efectivo que dacarbazina: la proporción estimada de pacientes vivos después de 1 año fue de aproximadamente el 70% con nivolumab frente a aproximadamente el 40% con dacarbazina. No obstante, se requieren evaluaciones adicionales, en particular porque dacarbazina, empleada en Europa hasta comienzos de la década de 2010, no se ha estudiado en ensayos comparativos para prolongar la supervivencia. Una comparación directa con ipilimumab, otro inmunoestimulante, establecería de forma más clara el papel de nivolumab en el tratamiento de estos cánceres.

En pacientes con cáncer de pulmón metastásico o de células no pequeñas no operable que ya habían recibido una línea de quimioterapia con platino, nivolumab prolongó la mediana de supervivencia en aproximadamente 3 meses y aumentó la proporción de pacientes vivos después de un año en aproximadamente un 15% en comparación con docetaxel, con menos efectos adversos graves en dos ensayos clínicos aleatorizados no ciegos, con resultados consistentes.

Nivolumab puede producir una gran variedad de efectos adversos en ocasiones graves, generalmente de origen inmune: rash, enfermedad pulmonar intersticial, enzimas hepáticas elevadas y hepatitis, trastornos del tiroides, neuropatía y encefalitis. Como nivolumab es el primero de una nueva clase de fármacos, su perfil de efectos adversos solo se conoce parcialmente.

Trametinib (Mekinist®) en combinación con dabrafenib para algunos pacientes con melanoma. En pacientes con melanoma metastásico o no operable con mutación BRAF V600-positivo que no han recibido tratamiento para este estadio de la enfermedad,

la adición de trametinib, un inhibidor del MEK, al tratamiento de primera línea con dabrafenib, un inhibidor de la proteína BRAF defectuosa, prolongó la supervivencia en aproximadamente siete meses de media en comparación con la monoterapia con el inhibidor BRAF en dos ensayos con resultados consistentes. La adición de trametinib aumenta la frecuencia de efectos adversos graves, incluyendo insuficiencia cardíaca, trombosis venosa profunda, hemorragia, neutropenia, y perforación gastrointestinal. Trametinib en monoterapia no ha demostrado ser un avance terapéutico.

Pocos avances terapéuticos de nuevo en 2016. Una vez más, 2016 no nos proporcionó avances terapéuticos importantes. Los

pocos avances en la terapia oncológica destacados en los Premios Prescrire para Fármacos de este año son notables pero raros. Esta realidad no se corresponde con el despliegue publicitario alrededor de la multitud de nuevos productos que aparecen en el mercado cada año y los exorbitantes precios cobrados por las compañías farmacéuticas para los fármacos contra el cáncer.

Pilule d'Or / Golden Pill

El Pilule d'Or o Golden Pill (Píldora Dorada en español) se concede desde 1981 a los fármacos que constituyen un avance terapéutico importante en un campo determinado en el que no había un tratamiento disponible previamente.

2016	NO CONCEDIDO
2014 (n° 376 Prescrire Int)	Orphacol° (ácido cólico)
2007 (n° 292 Prescrire Int)	Carbaglu° (ácido carglúmico)
2006 (n° 280 Prescrire Int)	Orfadin° (nitisinona)
1998 (n° 192 Prescrire Int)	Crixivan° (indinavir)
1996 (n° 169 Prescrire Int)	Digidot° (anticuerpo específico de digoxina) (1)
1992 (n° 125 Prescrire Int)	Surfexo° (surfactante pulmonar) (1)
1989 (n° 92 Prescrire Int)	Eporex° (epoetina alfa) · Mectizan° (ivermectina)
1988 (n° 81 Prescrire Int)	Lariam° (mefloquina) · Retrovir° (zidovudina)
1987 (n° 71 Prescrire Int)	Lutreléf° (gonadorelina) · Decapeptyl° (triptorelina)
1986 (n° 61 Prescrire Int)	Zovirax° IV y comprimidos (aciclovir)
1983 (n° 31 Prescrire Int)	Lopril° (captoprilo)
1981 (n° 10 Prescrire Int)	Vaccin Hevac B° (vacuna hepatitis B) (1)
El Golden Pill no se concedió en 1982, 1984, 1985, 1990, 1991, 1993, 1994, 1995, 1997, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013 y 2015.	
(1) Ya no se comercializa en Francia.	

Listado de honor

Los fármacos se incluyen en el "Listado de Honor" porque representan un claro avance para algunos pacientes en

comparación con opciones terapéuticas existentes, aunque con limitaciones.

2016	Sin inclusiones
2015 (n° 162 Prescrire Int)	· Hemangiolo° (solución oral de propanolol)
2014 (n° 157, 154, 156 Prescrire Int))	· Glivec° (imatinib)
	· Malacel° (artesunato intravenoso)
	· Sovaldi° (sofosbuvir)
2010 (n° 114 Prescrire Int)	· Glivec° (imatinib)
2007 (n° 98 Prescrire Int)	· Glivec° (imatinib)
	· Herceptin° (trastuzumab)
2006 (n° 84 Prescrire Int)	· Egaten° (triclabendazol)
2005 (n° 77 Prescrire Int)	· Varivax° (vacuna de la varicela-zóster)
2004 (n° 76 Prescrire Int)	· Diacomit° (estiripentol)
	· Fuzeon° (enfuvirtida)
	· Jarabe Morphine Agettant° (solución de morfina oral) (1)
2003 (n° 66, 69, 74 Prescrire Int)	· Carbagl° (ácido carglúmico)
	· IvheBex° (inmunoglobulina de la hepatitis B)
	· Meningitec° (vacuna del meningococo C conjugada) (1)
2002 (n° 67, 61 Prescrire Int)	· Replagal° (agalsidasa alfa) (2)
	· Ceprotin° (1) – Protexel° (proteína C humana)
	· Stromectol° (ivermectina) (sarna)
2001 (n° 53 Prescrire Int)	· Esterasina (inhibidor de la esterasa C1) (1)
	· Trolovol° (penicilamina) (quelante)
2000 (n° 50 Prescrire Int)	· Remicade° (influximab)

Se incluyeron fármacos en la Lista de Honor todos los años desde 1981 a 2007. No se incluyeron en los años 2008, 2009, 2011, 2012 y 2013. Puede consultar el listado completo de fármacos incluidos en la Lista de Honor desde 1981 a 2013 en

Prescrire Int n° 67 páginas 168-171.

(1) Ya no se comercializa en Francia.

(2) Nuevos datos publicados tras su inclusión en la Lista de

Honor nos llevaron a revisar la evaluación, consulte *Prescrire Int* n° 67 páginas 168-171.

Notables

Fármacos considerados como “notables” proporcionan una mejora modesta en la atención del paciente.

2016

- OPDIVO° (nivolumab)
Bristol-Myers Squibb

Melanoma metastásico o no operable con BRAF V600-negativo (*Prescrire Int* n° 177) y cáncer de pulmón metastásico o de células no pequeñas no operable (*Rev Prescrire* n° 397)

- MEKINIST° (trametinib)
Novartis

Melanoma metastásico o no operable con BRAF V600-positivo, en combinación con dabrafenib (*Prescrire Int* n° 177)

Alerta de la FDA: Medicamento utilizado frecuentemente para tratar la diarrea puede causar problemas cardiacos que pueden poner en peligro la vida (FDA warning: Commonly used diarrhea drug can cause life-threatening heart problems)

Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo 2017

Traducido por Salud y Fármacos

En junio de 2016, la FDA alertó a los profesionales de salud y consumidores sobre los problemas cardiacos graves y a veces fatales que conlleva tomar loperamida, un tipo de medicamento similar a los opioides, en dosis más altas que las recomendadas (IMODIUM A-D, IMODIUM MULTI-SYMPTOM RELIEF) [1].

La FDA aprobó el uso de loperamida entre otras cosas, para el tratamiento de la diarrea aguda (súbita), lo que incluye la diarrea del viajero, en adultos y niños [2, 3]. Aunque la FDA aprobó su venta con receta en 1976 hoy en día es de venta libre (OTC), y está disponible en múltiples presentaciones orales que incluyen píldoras y cápsulas que se pueden tragar, pastillas masticables, soluciones y suspensiones.

En noviembre, la agencia anunció que está exigiendo que se añada una advertencia de la caja negra en las etiquetas de los productos que contengan loperamida mencionando el riesgo de problemas cardiacos graves [4, 5]. Lo inquietante es que la advertencia sobre este peligro no se encuentra en la etiqueta de muchos productos de loperamida de venta libre (OCT) [6].

Reseña de la loperamida

La loperamida actúa sobre los receptores opioides de los intestinos retrasando su movimiento, así como el movimiento del colon, también disminuye la cantidad de agua y electrolitos contenidos en las heces [7]. Así mismo tiene efecto en el músculo del esfínter anal incrementando su contracción, lo que reduce la incontinencia de las heces y la urgencia de defecar. Estos efectos en conjunto reducen el número de deposiciones y vuelven menos acuosas las heces.

La dosis estándar inicial de la loperamida para un adulto es de una tableta de 2 miligramos (mg) después de la primera deposición diarreica, seguida por una tableta de 2 mg después de cada deposición diarreica hasta una dosis máxima total de 8 mg en 24 horas.

Los efectos secundarios de la loperamida son similares a los efectos que se observan con los medicamentos opioides para el tratamiento del dolor, como son el mareo y el estreñimiento. Al igual que con los opioides, la sobredosis de loperamida pueden deprimir la respiración. En casos severos se puede llegar a la pérdida del conocimiento, lesión cerebral e incluso la muerte. Las

sobredosis también pueden ocasionar hipotensión arterial y retención urinaria.

Cardiotoxicidad

La advertencia de la FDA en 2016 sobre la loperamida surgió a partir de los informes que recibió la agencia sobre eventos adversos: Desde diciembre de 1976 hasta diciembre de 2015, la FDA recibió informes de 48 casos de problemas cardiacos graves asociados con su uso [8]. Esos problemas incluyeron:

- Síncope (pérdida súbita de la conciencia) en 24 pacientes
- Paro cardiaco en 13 pacientes
- Prolongación del intervalo QT (un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede llevar a una alteración fatal del ritmo cardiaco llamada “torsades de pointes” que causa la muerte súbita) en 13 pacientes
- Taquicardia ventricular (otra anomalía en el ritmo cardiaco que amenaza la vida, causa una frecuencia cardiaca muy elevada) en 10 pacientes
- Torsades de pointes en siete pacientes

Nombre Genérico	Nombre Comercial
cimetidina	Tagamet Hb
claritromicina	Biaxin, Prevpac*
eritromicina	E.E.S., Ery-Tab, Eryc, Eryped, Erythrocine Stearate, Pce
gemfibrozilo	Lopid
itraconazole	Onmel, Sporanox
ketoconazole	Available In Generics Only
quinidina**	Nuedexta
quinina**	Quaalquin
ranitidina	Zantac
ritonavir	Kaletra,* Norvir, Technivie,* Viekira*

Algunos pacientes presentaron más de uno de estos eventos adversos. Diez de los pacientes murieron. Nueve de las muertes se asociaron con la ingesta de grandes cantidades de loperamida y en un caso de muerte súbita cardiaca no se pudo determinar la cantidad ingerida.

La FDA informó que 22 de los 48 casos se presentaron principalmente en pacientes que estaban tomando dosis mucho más altas de loperamida mientras que en 17 casos fueron pacientes que utilizaron el medicamento para el tratamiento de la diarrea. Entre

los que tomaron loperamida como antidiarreico, 11 pacientes dijeron haber tomado las dosis recomendadas del medicamento y cinco dijeron haber tomado dosis más altas a las recomendadas. Así es que pueden ocurrir ocasionalmente, eventos cardiacos adversos aún cuando los pacientes se adhieran a la dosis recomendada. En la totalidad de los casos, el rango de las dosis que tomaron los pacientes osciló desde 1 mg por día hasta la increíble cantidad de 1.600 mg por día, con una duración del tratamiento que varió desde 1 día hasta 18 meses.

La FDA también identificó en publicaciones médicas, nueve casos adicionales de problemas cardiacos graves asociados a la utilización de loperamida, sin que se hubiera presentado la denuncia a la agencia. Los pacientes fallecieron en tres de estos casos.

Por último, hay informes de los centros de llamadas de control de intoxicaciones, que revelan que desde el 2006, se han incrementado las llamadas en relación con ingestión intencional de loperamida, las cuales incluyen consumo excesivo intencional o uso indebido y sospecha de intento de suicidio.

Ejemplo de Medicamentos que pueden interactuar con Loperamida

* El producto genérico contiene ingredientes activos adicionales.

** La Quinina y quinidina también se encuentran en el agua tónica.

Interacciones medicamentosas peligrosas

La loperamida puede interactuar con muchos otros medicamentos incluyendo algunos antibióticos de uso común y medicamentos para el reflujo (véase la tabla anterior para ejemplos; esta no es una lista completa, y se desconoce la extensión de los efectos de cada medicamento con loperamida) [9]. Al combinar la loperamida con uno o más de esos medicamentos se incrementan sus niveles sanguíneos y aumenta el riesgo de eventos cardiacos graves y otros eventos adversos.

Lo que Usted puede hacer

La mayoría de las diarreas agudas persisten pocos días y se resuelven usualmente sin ningún tratamiento medicamentoso. Lo primordial es tomar suficientes líquidos para evitar la deshidratación. Para la diarrea aguda severa, usted debe tomar una solución oral para rehidratación (mire el recuadro donde encontrará una receta simple) [10].

Si no logra controlar la diarrea con los tratamientos no medicamentosos, consulte a su médico acerca del beneficio que podría tener tomando loperamida, y tenga en cuenta los medicamentos que está tomando y que pueden provocar interacciones peligrosas (vea los ejemplos en la tabla). Si usted utiliza loperamida, nunca tome más de cuatro tabletas o cápsulas de 2 mg al día (un total de 8 mg por día). Si la diarrea continua después de dos días de utilizar loperamida, o si presenta fiebre, deje de tomar el medicamento y llame a su médico.

No utilice loperamida para el tratamiento de la diarrea en niños, especialmente los menores de dos años. No tome nunca loperamida si presenta los siguientes síntomas:

- Dolor abdominal sin diarrea
- Sangre en la deposición y fiebre alta

- Diarrea bacteriana, que incluye *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter* (los cuales solo pueden ser identificados por medio de cultivo de las heces, el cual lo ordena su médico)
- Diarrea por *Clostridium difficile* que se asocia al uso de antibióticos

Como Preparar una Solución de Rehidratación Oral

A un litro de agua agréguele lo siguiente:

- Media cucharadita de sal
- Seis cucharaditas rasas de azúcar (Precaución: antes de añadir el azúcar, asegúrese que al probar la bebida ésta sea menos salada que las lágrimas. Si el sabor es como el de las lágrimas o está más salada, agregue agua para disolverla.)

Usted puede añadir o comer separadamente un puré de plátano maduro, el cual le proporciona potasio, un mineral propio del cuerpo que se pierde con la diarrea severa.

Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA warns about serious heart problems with high doses of the antidiarrheal medicine loperamide (Imodium), including from abuse and misuse. <http://www.fda.gov/Drugs/Drug-Safety/ucm504617.htm>. Accessed February 15, 2017.
2. Johnson & Johnson Consumer. Label: loperamide (IMODIUM). October 2016. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/017690s0051bl.pdf. Accessed February 15, 2017.
3. Johnson & Johnson Consumer. Label: loperamide (IMODIUM A-D). November 2016 <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=01da76d0-1979-4c45-9d39-c72ae4e4ffe2&type=pdf&name=01da76d0-1979-4c45-9d39-c72ae4e4ffe2>. Accessed February 15, 2017.
4. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA warns about serious heart problems with high doses of the antidiarrheal medicine loperamide (Imodium), including from abuse and misuse. <http://www.fda.gov/Drugs/Drug-Safety/ucm504617.htm>. Accessed February 15, 2017.
5. Mylan Pharmaceuticals. Label: loperamide. November 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=01da76d0-1979-4c45-9d39-c72ae4e4ffe2&type=pdf&name=01da76d0-1979-4c45-9d39-c72ae4e4ffe2>. Accessed March 8, 2017.
6. Johnson & Johnson Consumer. Label: loperamide and simethicone (IMODIUM MULTI-SYMPTOM RELIEF). December 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=ecb91e47-2b0c-47c8-9256-4623d8bc825e&type=pdf&name=ecb91e47-2b0c-47c8-9256-4623d8bc825e>. Accessed February 15, 2017.
7. Johnson & Johnson Consumer. Label: loperamide (IMODIUM). October 2016. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/017690s0051bl.pdf. Accessed February 15, 2017.
8. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA warns about serious heart problems with high doses of the antidiarrheal medicine loperamide (Imodium), including from abuse and misuse. <http://www.fda.gov/Drugs/Drug-Safety/ucm504617.htm>. Accessed February 15, 2017.
9. *Ibid.*
10. Worst Pills, Best Pills. Diarrhea. http://www.worstpills.org/member/page.cfm?op_id=31. Accessed February 16, 2017.

Adalimumab (Humira[®]) y la hidradenitis supurativa

Rev Prescrire 2016; 36(397): 809-810

Traducido por Salud y Fármacos

El riesgo de infección supera cualquier beneficio

Calificación NO ACEPTABLE

Resumen:

Dos ensayos clínicos con unos 600 pacientes con hidradenitis supurativa mostraron que adalimumab reduce ligeramente y de forma temporal el número de nódulos en comparación con el placebo, sin afectar a otros tipos de lesiones cutáneas. La relevancia clínica de este efecto resulta incierta y es demasiado limitado para justificar la exposición de los pacientes a los efectos inmunosupresores de adalimumab, que además podría debilitar la calidad de vida de los pacientes.

Ficha Técnica

HUMIRA[®] - adalimumab solución para inyección subcutánea

- 40 mg de adalimumab por jeringa precargada o pluma precargada
- inmunosupresor; inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)
- Nueva indicación: “tratamiento de la hidradenitis supurativa activa (acné inverso) de moderada a grave, en pacientes adultos con una respuesta inadecuada a la terapia convencional sistémica de hidradenitis supurativa”. [procedimiento centralizado de la UE]

Compare antes de decidir

La hidradenitis supurativa (enfermedad de Verneuil) es una enfermedad inflamatoria crónica de las glándulas sebáceas apocrinas conectadas a los folículos capilares. Afecta aproximadamente al 1% de la población en países industrializados, especialmente en mujeres jóvenes. Las causas son desconocidas [1-3].

Las lesiones de la hidradenitis supurativa se localizan fundamentalmente en los pliegues cutáneos principales (axilas, ingles, periné, pechos). La enfermedad suele comenzar con simples nódulos subcutáneos aislados, que posteriormente se inflaman y se vuelven dolorosos, a menudo con un aumento de tamaño y la formación de abscesos. En casos graves, las lesiones pueden interconectarse y generar una fistula y supuración crónica, lo que resulta en una cicatriz hipertrófica [1-3].

La hidradenitis supurativa progresa con exacerbaciones, que alternan con periodos de remisión. Los pacientes presentan un aumento del riesgo de infección de los tejidos adyacentes, así como edema (debido a la obstrucción de los vasos linfáticos) y artritis. La esperanza de vida no se ve comprometida, pero puede afectar gravemente a la calidad de vida o al estado psicosocial, en particular por el dolor y por la naturaleza antiestética y maloliente de las lesiones [1-3].

Las medidas no farmacológicas pueden ayudar a limitar la aparición de nuevas lesiones: pérdida de peso, cese del hábito tabáquico, y vestir prendas no ajustadas (para evitar la fricción) [1-3].

No hay un tratamiento curativo y los tratamientos sintomáticos

apenas se han evaluado. Los tratamientos sintomáticos estándar incluyen: antisépticos y antibióticos tópicos; terapia antibiótica oral más o menos a largo plazo con una tetraciclina o con la combinación clindamicina + rifampicina; un retinoide y cirugía. Los analgésicos, y a veces un corticoide, a menudo se emplean para aliviar el dolor [1-3].

¿Qué hay nuevo?

Adalimumab (Humira[®], AbbVie), un inmunosupresor inhibidor del TNF- α ya autorizado para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias autoinmunes, ha sido aprobado para su uso en pacientes con hidradenitis supurativa de moderada a grave que no han respondido al tratamiento estándar [4]. La dosis de mantenimiento recomendada, 40 mg semanales por vía subcutánea, es mayor que la empleada en otras indicaciones clínicas (40 mg cada dos semanas).

¿Cuál es el balance riesgo-beneficio de esta dosis alta de adalimumab en pacientes con hidradenitis supurativa?

Como media, desaparecen entre 2 y 3 nódulos de un total de 17 lesiones. La evaluación clínica de adalimumab en pacientes con hidradenitis supurativa se basa principalmente en dos ensayos aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo, con una duración de 12 semanas y con un total de 633 pacientes adultos [5,6].

Los pacientes presentaban un estado de moderado a grave de la enfermedad, con una media de unos 10 nódulos inflamatorios, 3 abscesos y 4 fistulas drenantes. Se consideró que los pacientes no habían respondido a los antibióticos orales. Aproximadamente el 25% de los pacientes también habían recibido tratamiento con retinoides, y un 12% se había sometido al menos a una operación quirúrgica [5,6].

El criterio de valoración principal en estos ensayos fue la proporción de pacientes que respondieron o “respondedores”, definidos como pacientes con al menos una reducción del 50% del número de nódulos o abscesos, y sin incremento del número de abscesos o fistulas drenantes en comparación al inicio. No está claro si este criterio de valoración, definido conjuntamente por la compañía y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), es clínicamente relevante.

Después de 12 semanas de tratamiento, la proporción de respondedores fue mayor en los grupos de adalimumab: 42% versus 26% en un ensayo, y 59% versus 28% en el otro ensayo. Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas [5]. Esto se corresponde a una media de 2 a 3 lesiones menos que en los grupos placebo. El cambio medio del número de fistulas drenantes y abscesos difirió de forma significativa entre los grupos en un ensayo (a favor de adalimumab) pero esto no sucedió en el otro ensayo [5].

Durante el periodo de 24 semanas post-ensayo, la proporción de respondedores descendió con el tiempo, independientemente de si los pacientes continuaron con el tratamiento con adalimumab. A la semana 24, la proporción de respondedores no varió de

forma significativa entre los pacientes que continuaron el tratamiento o bien lo interrumpieron [5]. En otras palabras, la administración de adalimumab a altas dosis durante 3 meses pareció reducir el número de lesiones más rápidamente que el placebo, pero no logró reducir el número de lesiones a los 6 meses.

Efectos adversos de la inmunosupresión. Adalimumab comparte los efectos adversos conocidos de todos los inhibidores del TNF- α , que incluyen infecciones, trastornos gastrointestinales, insuficiencia cardíaca, reacciones en el sitio de inyección, reacciones de hipersensibilidad, trastornos hematológicos y hepáticos, y cáncer (incluyendo linfomas a veces agresivos) [4,7].

En los ensayos aleatorizados de doble ciego en pacientes con hidradenitis supurativa, las infecciones graves tuvieron lugar en el 0,8% de los pacientes en el grupo adalimumab versus 0,5% de los pacientes en el grupo placebo. En general, en los ensayos sobre la hidradenitis supurativa, el 22% de los pacientes tratados con adalimumab presentaron al menos una infección considerada como relacionada con el tratamiento (principalmente nasofaringitis, infecciones de las vías respiratorias altas y del tracto urinario), que fueron graves en uno de cada 16 casos [5]. Las infecciones cutáneas también se notificaron en pacientes tratados con adalimumab. Se desconoce si adalimumab contribuye a la presencia de dichas infecciones, ya que también son complicaciones potenciales de las lesiones [5].

Los investigadores consideraron que los siguientes eventos adversos se relacionaron con adalimumab: inicio o agravamiento de la psoriasis en 19 pacientes, hepatitis autoinmune en 1 paciente, y un seminoma en 1 paciente [5].

El Comité Europeo de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha solicitado a la compañía que analice el riesgo de crisis comiciales y dermatosis neutrófila febril aguda, tras informes relacionados con adalimumab en Europa [8,9].

Embarazo: no usar. Adalimumab no fue teratógeno en los

estudios con monos, pero hay pocos datos disponibles en humanos. Los efectos de adalimumab sobre las respuestas inmunes en neonatos expuestos en el útero no pueden descartarse. Las mujeres en edad de concebir deberían emplear un tratamiento anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con adalimumab y durante al menos cinco meses después de la retirada del fármaco [4].

En la práctica

El efecto de adalimumab es tan modesto que fue necesario realizar dos ensayos clínicos con más de 600 pacientes para detectar un efecto mínimo y transitorio de relevancia clínica incierta. A pesar del considerable malestar causado por la hidradenitis supurativa, no existe justificación para exponer a los pacientes al riesgo de una menor calidad de vida por un beneficio incierto con adalimumab.

Referencias

Búsqueda bibliográfica hasta el 29 de agosto de 2016.

En respuesta a nuestra solicitud de información, AbbVie nos proporcionó documentos administrativos públicos disponibles, folletos y réplicas de envases.

1. Margesson LJ et al. "Hidradenitis suppurativa (acne inversa): pathogenesis, clinical features, and diagnosis" + "Hidradenitis suppurativa (acne inversa): treatment" UpToDate. www.uptodate.com acceso 14 de junio de 2016: 26 + 27 páginas.
2. Encyclopédie Orphanet Grand Public "La maladie de Verneuil" Mayo 2006: 8 páginas.
3. National Organization for Rare Disorders "Hidradenitis suppurativa" www.rarediseases.org acceso 16 de junio de 2016: 6 páginas.
4. European Commission "SPC-Humira" 24 de junio de 2016: 288 páginas.
5. EMA - CHMP "Public assessment report for Humira. EMEA/H/C/000481/II/0137" 25 de junio de 2015: 124 páginas.
6. HAS - Commission de la transparence "Avis-Humira" 2 de marzo de 2016: 19 páginas.
7. Prescrire Rédaction "20-1-5. Patients sous anti-TNF alpha" *Rev Prescrire* 2015; 36 (386 suppl. Interactions médicamenteuses).
8. EMA - PRAC "Minutes of the meeting on 09-12 March 2015" 10 de abril de 2015: 89 páginas.
9. EMA - PRAC "Minutes of the PRAC meeting on 11-14 April 2016" 10 de mayo de 2016: 87 páginas.

Delamanid (Delyba[®]) y tuberculosis pulmonar multirresistente a fármacos

(Delamanid (Delyba) and multidrug resistant pulmonary tuberculosis)

Prescrire International 2017; 26(181):89-92

Traducido por Salud y Fármacos

Para pacientes seleccionados, con monitorización cardíaca

Resumen

La tuberculosis pulmonar por micobacterias multirresistentes a fármacos es mortal en aproximadamente el 15% de los casos.

Delamanid, un antibiótico dirigido al género *Mycobacterium* in vitro, se ha autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar multirresistente a fármacos, en combinación con otros antibióticos, cuando la elección de fármacos contra la tuberculosis es limitada, particularmente por la resistencia bacteriana.

La evaluación clínica de delamanid en tuberculosis

multirresistente a fármacos se basa principalmente en un ensayo aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo con 481 pacientes que también recibieron la terapia optimizada contra la tuberculosis. Los resultados se ven debilitados por varios factores metodológicos. Después de dos meses de tratamiento, el 42% de los pacientes en el grupo delamanid 400 mg/día, el 45% de los pacientes en el grupo delamanid 200 mg/día, y el 30% de los pacientes en el grupo placebo presentaron cultivos de esputo negativos (diferencias estadísticamente significativas entre los grupos delamanid y placebo).

464 pacientes en este ensayo recibieron seguimiento durante al menos 24 meses. Todos recibieron tratamiento "optimizado" contra la tuberculosis durante este periodo, y 205 de ellos

también recibieron tratamiento con delamanid durante 6 meses. Aproximadamente el 3% de los pacientes tratados durante estos 6 meses adicionales con delamanid fallecieron, frente al 12% de los pacientes no tratados. Pero la evidencia es débil por la falta de aleatorización en el estudio.

Delamanid parece producir una prolongación marcada del intervalo QT en aproximadamente el 10% de los pacientes, con riesgo de arritmia cardíaca severa. Otros efectos adversos conocidos de delamanid incluyen náuseas, vómitos, pérdida de peso, varios trastornos neurológicos (incluyendo cefalea, tinitus y parestesia) y trastornos psiquiátricos (incluyendo ansiedad).

Delamanid es un sustrato de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, por tanto, existe el riesgo de interacciones con inductores o inhibidores de la enzima. La co-administración de delamanid con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT, como una fluoroquinolona (empleada a menudo en la tuberculosis multirresistente a fármacos), aumenta el riesgo de este efecto adverso cardíaco.

Probablemente útil

A pesar de que la evaluación es bastante floja, los datos disponibles a finales de 2016 sugieren que delamanid debería ofrecerse a pacientes con tuberculosis producida por micobacterias multirresistentes a fármacos. El notable impacto de delamanid sobre el intervalo QT requiere de monitorización electrocardiográfica y una vigilancia estrecha a las interacciones farmacológicas.

Ficha Técnica

DELTYBA[®] - comprimidos de delamanid, 50 mg por comprimido

Antibiótico; fármaco antituberculoso

Indicación: “como parte de un régimen de combinación adecuado para la tuberculosis pulmonar multirresistente a fármacos (MDR-TB) en pacientes adultos cuando no es posible establecer un régimen de tratamiento eficaz por razones de resistencia o tolerabilidad”. [procedimiento centralizado de la UE – Estado de medicamento huérfano]

Comparar antes de decidir

Tratamiento de la tuberculosis

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, contagiosa, progresiva y que puede poner en riesgo la vida, que normalmente afecta a los pulmones. Está causada por micobacterias, normalmente *Mycobacterium tuberculosis* [1]. En 2013, se notificaron aproximadamente 5.000 nuevos casos de tuberculosis en Francia [2]. En ausencia de resistencia conocida, el tratamiento de la tuberculosis pulmonar generalmente consiste en una terapia combinada con isoniazida + rifampicina + pirazinamida + etambutol durante dos meses, seguido por la combinación isoniazida + rifampicina durante al menos otros cuatro meses [3,4].

El tratamiento estándar para la tuberculosis multirresistente a fármacos y sus limitaciones. Se dice que la tuberculosis es multirresistente a fármacos cuando las micobacterias responsables son resistentes a la isoniazida y rifampicina in vitro

[1,2]. Dichas infecciones son raras en Europa occidental [2,5].

Posteriormente el tratamiento consta de una combinación empírica de antibióticos, adaptados a los resultados de los ensayos de sensibilidad [3,4]. Normalmente se compone de una combinación de pirazinamida, una fluoroquinolona, un aminoglucósido inyectable, y al menos otros dos antibióticos. El tratamiento tiene una duración mínima de nueve meses, y a veces requiere más tiempo [1-3,6]. A pesar del tratamiento, la tuberculosis multirresistente a fármacos resulta mortal en aproximadamente el 15% de los casos [1,2].

Se dice que las micobacterias son extremadamente resistentes cuando los ensayos in vitro muestran resistencia a isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona, y al menos uno de los siguientes aminoglucósidos inyectables: amikacina, capreomicina o kanamicina. No hay una combinación terapéutica estándar para estos pacientes. El balance riesgo-beneficio de bedaquilina es incierto, dado su complejo perfil de efectos adversos.

¿Qué hay nuevo?

Un nuevo antibiótico autorizado para la tuberculosis multirresistente a fármacos

In vitro, delamanid (Delytba[®], Otsuka Pharmaceutical) ejerce una actividad bactericida contra el *Mycobacterium tuberculosis* al inhibir la síntesis de los componentes de las paredes celulares micobacterianas [2,7,8]. No es activo contra bacterias Gram-positivas o Gram-negativas o la flora intestinal [7]. Delamanid ha recibido la autorización de comercialización condicionada en la Unión Europea para el tratamiento de adultos con tuberculosis pulmonar multirresistente a fármacos, en combinación con otros antibióticos, cuando la elección de fármacos antituberculosos es limitada, en particular por la resistencia micobacteriana.

En esta indicación, ¿delamanid reduce la mortalidad o la frecuencia de complicaciones al añadirse a combinaciones de medicamentos antituberculosos? ¿Aumenta la probabilidad de cura y cuáles son sus efectos adversos?

¿Cuál es su eficacia?

Un único ensayo aleatorizado con un criterio de valoración secundario.

La evaluación clínica de delamanid en la tuberculosis multirresistente a fármacos se basa principalmente en un ensayo aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo de dos dosis de delamanid (200 mg y 400 mg al día) en 481 pacientes con tuberculosis multirresistente a fármacos. Los pacientes también recibieron un tratamiento combinado antituberculoso “optimizado”, teniendo en cuenta el perfil de resistencias in vitro de sus micobacterias (Estudio 204) [2,8-11].

En este ensayo, el 22% de los pacientes en el grupo placebo padecían tuberculosis “extremadamente” resistente a fármacos, frente un 17% en el grupo de delamanid 200 mg y un 13% en el grupo de delamanid 400 mg ($p < 0,05$). Estas diferencias intergrupos debilitan los resultados y dificultan su interpretación [8].

Además, aunque el ensayo fue multicéntrico, 150 pacientes se inscribieron en un único centro. La eficacia microbiológica de delamanid 200 mg/día fue mayor en los pacientes inscritos en

este centro (ninguno de los cuales presentaba una tuberculosis “extremadamente” resistente a fármacos) que en aquellos inscritos en otros centros. Ante estos datos, los autores del informe público de evaluación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) cuestionaron la calidad metodológica del ensayo, así como los resultados en el grupo delamanid 200 mg [8].

Eficacia bacteriológica in vivo en una minoría de pacientes.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con un cultivo de esputo negativo tras dos meses de tratamiento. Esta proporción fue del 42% en el grupo delamanid 400 mg, el 45% en el grupo delamanid 200 mg, y el 30% en el grupo placebo. Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre ambos grupos de delamanid y el grupo placebo [2,8].

En los pacientes con tuberculosis “extremadamente” resistente a fármacos cuyos datos estaban disponibles, el cultivo bacteriano fue negativo después de dos meses de tratamiento en el 28% de los 18 pacientes en el grupo delamanid 400 mg/día, el 17% de los 24 pacientes en el grupo delamanid 200 mg/día, y el 7% de los 27 pacientes en el grupo placebo [8].

Datos de mortalidad poco fiables. En el Estudio 204, 464 pacientes recibieron seguimiento durante al menos 24 meses, durante los cuales todos recibieron una terapia combinada “optimizada”. Durante este periodo, 205 de los 464 pacientes participaron en otro ensayo no comparativo (Estudio 208), en el que recibieron tratamiento con delamanid 200 mg o 400 mg al día durante seis meses, con la dosis escogida por el investigador. Los 205 pacientes en los Estudios 204 y 208 (que recibieron delamanid durante al menos seis meses) se compararon con los 259 pacientes que solo participaron en el Estudio 204 (y que recibieron tratamiento con delamanid durante un máximo de dos meses), pero la comparación no es fiable porque los grupos no se constituyeron mediante aleatorización [2,8,10,11].

Durante el periodo de seguimiento de al menos 24 meses, las tasas de mortalidad fueron del 2,3% entre los 130 pacientes tratados con delamanid 200 mg/día en el Estudio 208, del 4% entre los 75 pacientes tratados con delamanid 400 mg/día en el mismo estudio, y del 12% en los pacientes que no participaron en el Estudio 208 [11]. Según un análisis de los resultados sobre 421 de los 464 pacientes, el 63,5% de los pacientes que participaron en el Estudio 208 se curaron (según los criterios de la OMS), frente al 44% de los pacientes que no participaron en este estudio [10].

Más resultados esperados en 2017. 511 pacientes con tuberculosis multirresistente a fármacos que recibían una terapia combinada “optimizada” se incluyeron en un ensayo aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo, de seis meses de duración. Está previsto que el seguimiento de cada paciente dure al menos 24 meses. Los resultados finales de este estudio se esperan en abril de 2017 [8,12].

¿Cuáles son los riesgos?

Prolongación del intervalo QT, en ocasiones notable

La mayoría de los datos comparativos sobre los efectos adversos de delamanid proceden del Estudio 204. También disponemos de datos sobre 464 pacientes que recibieron seguimiento durante al menos 24 meses [8]. En el Estudio 204, se produjo al menos un

evento adverso grave en el 12,5% de los pacientes tratados con delamanid 400 mg/día, en el 10% de los pacientes tratados con delamanid 200 mg/día, y el 9% de los pacientes en el grupo placebo [8].

Prolongación del intervalo QT en aproximadamente el 10% de los pacientes.

En el Estudio 204, el ECG mostró una prolongación del intervalo QT (registrado como un evento adverso) en el 13% de los pacientes en el grupo delamanid 400 mg/día, el 10% en el grupo delamanid 200 mg/día, y el 4% en el grupo placebo [2,8,13]. La prolongación del intervalo QT conlleva un riesgo de torsades de pointes, una arritmia cardíaca grave.

Los ECG realizados durante los estudios mostraron que esta prolongación del intervalo QT es dosis-dependiente, con una media de +12 y +15 milisegundos con delamanid en comparación con placebo [8,10]. El 9% de los pacientes en los grupos delamanid presentaron una prolongación marcada del intervalo QT (60 milisegundos o más), en comparación con ninguno de los pacientes en el grupo placebo [2,8].

El riesgo de prolongación del intervalo QT en sujetos tratados con delamanid se incrementó por la presencia de hipoalbuminemia, probablemente por el rol de la albúmina en el metabolismo de delamanid [9,11]. La hipocalcemia, que también conlleva un riesgo de arritmias cardíacas, también fue más frecuente en el grupo delamanid 400 mg (19% de los pacientes) que en el grupo delamanid 200 mg (12%) y en el grupo placebo (15%) [8].

Náuseas, vómitos y pérdida de peso. La presencia de náuseas y vómitos fue más frecuente con delamanid 400 mg y 200 mg que con el placebo (náuseas: 41%, 36% y 33%; vómitos: 36%, 30% y 28%, respectivamente). La pérdida de peso superior al 5% se observó en aproximadamente el 15% de los pacientes en los grupos delamanid frente al 6% en el grupo placebo [2,8,13].

Efectos adversos neurológicos. Varios trastornos sugestivos de efectos adversos neurológicos fueron más frecuentes en los grupos delamanid 400 mg y 200 mg que en el grupo placebo: cefalea (26%, 23% y 19%), tinitus (14%, 10% y 7,5%) y parestesia (12,5%, 11% y 7,5%) [8,13].

Efectos adversos psiquiátricos. Los siguientes trastornos psiquiátricos fueron más frecuentes con delamanid 400 mg que con delamanid 200 mg y placebo: insomnio (32,5% vs. 26% y 26%), depresión (8% vs. 2,5% y 3%), ansiedad (7,5% vs. 6% y 3%), y trastornos psicóticos (5% vs. 4% y 2,5%) [8].

¿Interacciones farmacológicas?

Se debe emplear con precaución al administrarse conjuntamente con fármacos que prolongan el intervalo QT, incluyendo fluoroquinolonas.

Por el momento, la vía metabólica de delamanid no se ha elucidado por completo [9].

Delamanid se metaboliza a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, por lo que el potencial de interacciones farmacocinéticas es alto [10]. Por este motivo, los inductores del citocromo P450 pueden reducir la actividad de delamanid.

Rifampicina es un inductor enzimático, pero normalmente no se emplea en la tuberculosis multirresistente a fármacos. Los inhibidores enzimáticos como la combinación lopinavir + ritonavir aumentan la exposición a delamanid [9]. El riesgo de prolongación del intervalo QT se incrementa cuando delamanid se administra juntamente con otro fármaco conocido por provocar este efecto. Este es el caso particular de las fluoroquinolonas, que se emplean comúnmente en la tuberculosis multirresistente a fármacos [9,14].

¿Y en caso de embarazo?

Se requiere el uso de un anticonceptivo fiable

Los datos sobre delamanid en mujeres embarazadas son muy limitados. En conejos, las dosis que fueron tóxicas para las madres también fueron tóxicas para los embriones y los fetos [9]. La toxicidad fetal también se observó en conejos expuestos a metabolitos de delamanid [11]. Cuando delamanid se prescribe a mujeres en edad de concebir, se les debe aconsejar el uso de un método de control de la natalidad fiable, como los anticonceptivos hormonales orales o un dispositivo intrauterino [9].

Otras evaluaciones

El Comité Farmacoeconómico Francés (que evalúa los beneficios médicos de nuevos medicamentos y proporciona recomendaciones sobre el reembolso de medicamentos) ha analizado los datos clínicos sobre delamanid en tuberculosis multirresistente a fármacos y concluyó que: “A pesar de su eficacia y tolerancia pobremente establecidas en ensayos clínicos, en vista de la significativa necesidad terapéutica y comprobando los datos preliminares, Deltyba [delamanid], en combinación con la terapia antibiótica combinada apropiada, mejora de forma moderada el tratamiento de pacientes con tuberculosis XDR [extremadamente resistente a fármacos], pre-XDR o MDR [multirresistente a fármacos], cuando el régimen recomendado no puede emplearse por falta de tolerancia o por resistencia” [2].

En la práctica

Un recurso, a pesar de su débil evaluación

En pacientes con tuberculosis multirresistente a fármacos, los datos disponibles apoyan la eficacia bacteriológica y posiblemente clínica de delamanid. Sin embargo, la evidencia de la eficacia es débil, ya que se basa en un único ensayo aleatorizado potencialmente sesgado y comparando grupos formados sin aleatorización. En los ensayos clínicos, los efectos adversos más preocupantes de delamanid fueron la prolongación del intervalo QT y los trastornos psiquiátricos.

En la práctica, a pesar de su débil evaluación, los datos disponibles sugieren que delamanid puede emplearse para el tratamiento de algunos pacientes con tuberculosis producida por cepas de micobacterias resistentes a numerosos fármacos antituberculosos. El marcado efecto de delamanid sobre el intervalo QT requiere una monitorización electrocardiográfica.

Revisión producida de forma colectiva por el Equipo Editorial: sin conflicto de intereses

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en la continuo seguimiento prospectivo de contenidos de las principales revistas internacionales y boletines miembros de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos (ISDB) en la biblioteca Prescrire; la consulta rutinaria de un libro de texto de farmacología clínica (Martindale The Complete Drug Reference); y el acceso rutinario a las páginas web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia del Medicamento de Estados Unidos (FDA) hasta el 1 de noviembre de 2016. También accedimos a las siguientes bases de datos: BML, Embase (1980-2016 semana 41), Medline (1946-14 octubre 2016), AdisInsight: informes de seguridad (1983-14 octubre 2016) y la Biblioteca Cochrane (CDSR: 2016, número 10, Central: 2016, número 9, DARE: 2015, número 2: HTA, Nhsed: 2016, número 3), y las siguientes páginas web: Cadth, CDC, CVZ, Inami, Iqwig, KCE, NICE, WHO, Scottish Medicines Consortium y SIGN; así como los siguientes registros de ensayos clínicos: ClinicalTrials.gov, ANSM e Ictrp, hasta el 14 de octubre de 2016.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Otsuka Pharmaceutical nos proporcionó documentos administrativos, artículos publicados, y envases.

Esta revisión se preparó siguiendo la metodología estándar de Prescrire, que incluye la verificación de la elección de documentos y su análisis, revisión externa, y múltiples controles de calidad.

1. Prescrire Editorial Staff “Multidrug-resistant tuberculosis: treatment is empirical, for want of robust trials” *Prescrire Int* 2014; 23 (153):245-246.
2. HAS - Commission de la transparence “Avis-Deltyba” 20 de enero de 2016: 27 páginas.
3. Prescrire Editorial Staff “Bedaquiline. More data needed on this dangerous antitubercular drug” *Prescrire Int* 2014; 23 (153): 232-234.
4. National Institute for Health and Care Excellence “Tuberculosis. NICE guideline 33” 13 de enero de 2016: 178 páginas.
5. Prescrire Rédaction “Acide para-aminosalicylique (GranuPAS^o) et tuberculose multirésistante (suite)” *Rev Prescrire* 2015; 35 (378): 316.
6. World Health Organization “WHO treatment guidelines for drugresistant tuberculosis. 2016 Update”: 61 páginas.
7. “Delamanid”. En: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso el 22 de febrero de 2016: 4 páginas.
8. EMA - CHMP “Public assessment report for Deltyba. EMEA/H/C/002552” 5 de diciembre de 2013: 140 páginas.
9. EMA “SPC-Deltyba” 6 de octubre de 2016: 12 páginas.
10. World Health Organization “The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance” 2014: 80 páginas.
11. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency “Japanese review report for delamanid” 16 de mayo de 2014: 95 páginas.
12. “Safety and efficacy trial of delamanid for 6 months in patients with multidrug resistant tuberculosis. NCT01424670. Full text view” Octubre de 2015. clinicaltrials.gov acceso 11 de julio de 2016: 4 páginas.
13. Gler MT et al. “Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis” *N Engl J Med* 2012; 366: 2151-2160 + anexos: 29 páginas.
14. Prescrire Rédaction “22-2-2. Patients sous fluoroquinolone” *Rev Prescrire* 2015; 35 (386 suppl. Interactions médicamenteuses).

Lorcaserina (BELVIQ): Otro medicamento que no se debe usar (Lorcaserin (BELVIQ): Another do not use diet drug)

Worst Pills Best Pills Newsletter marzo, 2017

Traducido por Salud y Fármacos

Advertencias importantes sobre la lorcaserina

- Puede causar condiciones raras pero graves que se conocen como el síndrome serotoninérgico y el síndrome neuroléptico maligno cuando se toma junto con medicamentos que aumentan los niveles de serotonina en el cerebro. Los síntomas que se presentan incluyen agitación, intranquilidad, pérdida de la conciencia, confusión, desorientación, ansiedad, agitación, debilidad, temblor, incoordinación, temblores, sudoración, vómito, taquicardia, rigidez muscular y fiebre.
- Puede causar daño de las válvulas cardíacas.
- Puede causar efectos psiquiátricos relacionados con su abuso, incluyendo euforia.
- Los pacientes deben ser observados por si aparecen síntomas de depresión y pensamientos suicidas.
- Pueden causar problemas de memoria y atención.
- La pérdida de peso que produce el medicamento puede originar hipoglucemia en pacientes diabéticos que toman medicamentos.
- Puede causar priapismo (una erección que se prolonga por más de 4 horas), que requiere tratamiento de urgencia.

En 2012, la FDA aprobó el uso de lorcaserina (BELVIQ) para ayudar a bajar el peso a pacientes adultos obesos o con sobrepeso asociado a otras condiciones médicas relacionadas al peso (como diabetes o presión arterial alta) [1]. La lorcaserina incrementa los niveles de serotonina, que es un químico que se encuentra en el cerebro y regula los estados de ánimo, la memoria y el apetito [2]. La serotonina también se libera en el corazón ayudando a regular la función cardiovascular [3].

En los ensayos clínicos, los participantes que tomaron lorcaserina perdieron solamente 3% más de peso que los participantes que tomaron placebo [4]. No recomendamos el uso de este medicamento porque la pérdida de peso es mínima, causa daño en las válvulas cardíacas y tiene otros efectos secundarios graves. (Ver el cuadro abajo).

Riesgos cardíacos

La lorcaserina es un medicamento químicamente similar a la fenfluramina y dexfenfluramina, medicamentos que se utilizaban para bajar de peso y que fueron retirados del mercado por la FDA en 1997, ante las evidencias de que causaban daño en las válvulas cardíacas [5]. No es de sorprender que los ensayos clínicos pre aprobados indicaban que la lorcaserina también podía estar asociada al mismo riesgo. De hecho, los ensayos clínicos demostraron que la lorcaserina incrementaba hasta en un 67% el riesgo de daño en las válvulas cardíacas, un riesgo que excede lo que prescriben las guías de la FDA para aprobar medicamentos que pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardíaca valvular [6]. En consecuencia, según los estándares de la misma FDA, este medicamento no debía haber sido aprobado.

En un ensayo clínico para pacientes con sobrepeso y diabetes, el riesgo de enfermedad cardíaca valvular incluso fue peor: la incidencia fue casi seis veces más alta en los pacientes tratados con lorcaserina (2,9 %) que en aquellos tratados con placebo (0,5%) [7]. La etiqueta del producto advierte también que, en ensayos clínicos con pacientes diabéticos con sobrepeso, la lorcaserina incrementa el riesgo de hipertensión y edema periférico (inflamación de las piernas) así como de hipoglucemia (azúcar bajo en la sangre) y conlleva a un empeoramiento de la diabetes [8]. Esto constituye una preocupación grave de seguridad, ya que la mayoría de pacientes diabéticos con sobrepeso ya están en riesgo de problemas cardíacos graves, y uno de los propósitos del manejo de la diabetes debería ser prevenir, no causar, enfermedad cardiovascular.

Los ensayos clínicos pre aprobados sugieren también que la lorcaserina puede incrementar el riesgo de ataques cardíacos; durante la fase clínica, cuatro de los pacientes que tomaron lorcaserina sufrieron un ataque cardíaco, comparados con ningún paciente en el grupo que tomó placebo [9].

El director del comité asesor de la FDA que evaluó la lorcaserina concluyó: “Probablemente no hay suficientes datos en este momento para descartar un aumento clínicamente significativo de riesgo de enfermedad cardíaca valvular” [10].

Un cardiólogo que formaba parte del comité y quién se opuso a su aprobación comentó: “Dada la totalidad de la evidencia, en mi opinión, los beneficios potenciales de lorcaserina superan sus riesgos potenciales cuando se utiliza por largo tiempo en una población de individuos con sobrepeso y obesidad” [11].

La Agencia Europea de Medicamentos rechazó la aprobación de lorcaserina debido a sus efectos adversos, especialmente los efectos cardíacos [12]. Aunque la FDA aprobó la lorcaserina, también tenía preocupaciones semejantes y requirió que se realizaran ensayos clínicos después de su aprobación para evaluar mejor los riesgos cardiovasculares, incluyendo el riesgo de daño cardíaco valvular [13].

Efectos psicológicos y otros efectos

Los efectos psiquiátricos adversos, específicamente depresión, ansiedad e insomnio, fueron los que ocasionaron que con más frecuencia los pacientes tratados con lorcaserin abandonaran el tratamiento o requirieran hospitalización (2,2 %), comparado con el 1,1% de los los pacientes que tomaron placebo [14]. La FDA también identificó el riesgo de suicidio como una preocupación grave de seguridad, si se considera el incremento de los síntomas de depresión con lorcaserina (4,9 %, comparado con 3,6 % en pacientes que toman placebo) [15]. Durante la fase clínica, 1,3 % de los pacientes que estaban tomando lorcaserina descontinuaron el tratamiento debido a la aparición de pensamientos suicidas, depresión o problemas relacionados con el estado de ánimo, comparado con solo 0.6 % de los que estaban tomando placebo [16].

La lorcaserina tiene una estructura química similar al LSD (dietilamida del ácido lisérgico), un alucinógeno con alto

potencial para su abuso. De acuerdo a esto, como el LSD [7], el abuso de lorcaserina se asocia a efectos psiquiátricos adversos, incluyendo la euforia, y está clasificada como una sustancia controlada (lista IV) debido al riesgo de abuso, especialmente en dosis altas [18]. De hecho, la evidencia de ensayos clínicos indican una incidencia de euforia dos veces más alta en pacientes en tratamiento con lorcaserina en la dosis aprobada por la FDA (8,9%), que es de una tableta dos veces al día, comparado con los pacientes que toman placebo (4%) [19].

Se ha asociado el uso de lorcaserina con el incremento del riesgo de convulsiones y deterioro cognitivo. Durante los ensayos clínicos, cuatro pacientes que estaban tomando lorcaserina, suspendieron el tratamiento debido a convulsiones (mientras que ningún paciente que tomó placebo presentó convulsiones) [2]. También los pacientes que tomaban lorcaserina informaron tener dificultades para concentrarse, disminución de la capacidad de prestar atención o problemas de memoria (2,3%), comparado con el 0,7% de los pacientes que tomaron placebo [21].

La etiqueta de lorcaserina advierte sobre un incremento del riesgo de problemas oculares, incluyendo cataratas, lo que puede dificultar la visión e incluso llevar a la ceguera permanente. Son especialmente vulnerables los pacientes diabéticos con sobrepeso y que de por sí ya tienen un riesgo de enfermedad ocular. Durante los ensayos clínicos, la incidencia de alteraciones oculares entre los diabéticos con sobrepeso fue cuatro veces más alta estando en tratamiento con lorcaserina (6,3%) en comparación con los pacientes que recibían placebo (1,6%) [22].

En la revisión de ensayos clínicos que hizo la FDA, se presentaron con frecuencia niveles anormalmente altos de prolactina, una hormona producida por la glándula pituitaria del cerebro, en comparación con los que recibieron placebo (1,7% versus 0,8%) [23]. Esto constituye un motivo de preocupación grande, porque hay evidencia creciente que demuestra que los niveles elevados de prolactina se asocian con mayor incidencia del riesgo de cáncer de seno [24]. De hecho, la FDA rechazó la solicitud inicial de lorcaserina, ya que los estudios realizados en ratones demostraron un incremento en la incidencia de cáncer de seno después de la administración del medicamento [25]. No se observó este mismo aumento en pacientes tratados con lorcaserina durante los ensayos clínicos [26], pero como el periodo de estudio fue muy corto no se puede descartar un incremento en el riesgo.

También se ha asociado el uso de lorcaserina a condiciones graves y a veces fatales, como el síndrome serotoninérgico y el síndrome neuroléptico maligno, debido a los efectos que tiene la lorcaserina sobre la serotonina, los cuales son similares a los que producen los antidepresivos de uso más común. En efecto, durante las pruebas clínicas se presentaron dos casos de síndrome serotoninérgico en pacientes tratados con lorcaserina mientras que en los pacientes tratados con placebo no se presentó ningún caso [27].

Lo que Usted Puede Hacer

Debido a sus graves riesgos, le recomendamos que no utilice lorcaserina ni ningún otro medicamento para bajar de peso. Mejor hable con su médico sobre las medidas que le pueden ayudar a bajar de peso de manera segura y efectiva, como llevar un estilo de vida saludable que incluya dieta y ejercicio.

Referencias

- Eisai Inc. Label: lorcaserin hydrochloride (BELVIQ). November 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=7cbbb12f-760d-487d-b789-ae2d52a3e01f&type=pdf&name=7cbbb12f-760d-487d-b789-ae2d52a3e01f>. Accessed January 26, 2017.
- Frazier A, Hensler JG. Serotonin Involvement in Physiological Function and Behavior. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al., editors. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27940/>. Accessed January 17, 2017.
- Frishman WH, Grewall P. Serotonin and the heart. *Ann Med*. 2000;32(3):195-209.
- Wharton S, Serodio KJ. Next generation of weight management medications: implications for diabetes and CVD risk. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(5):35.
- Food and Drug Administration. FDA announces withdrawal of fenfluramine and dexfenfluramine (fen-phen). July 7, 2005. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm179871.htm>. Accessed January 26, 2017.
- Food and Drug Administration. Summary Review: Lorcaserin (Belviq) tablets. NDA#: 22529. June 24, 2012. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022529Orig1s000SumR.pdf. Accessed January 26, 2017.
- Ibid*.
- Eisai Inc. Label: lorcaserin hydrochloride (BELVIQ). November 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=7cbbb12f-760d-487d-b789-ae2d52a3e01f&type=pdf&name=7cbbb12f-760d-487d-b789-ae2d52a3e01f>. Accessed January 26, 2017.
- Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. September 16, 2010. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM225631.pdf>. Accessed January 26, 2017. Page 231.
- Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Transcript of Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. May 10, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM309522.pdf>. Accessed January 26, 2017. Page 328.
- Ibid*. Page 354.
- Wolfe SM. When EMA and FDA decisions conflict: Differences in patients or in regulation? *BMJ*. 2013 Aug 21;347:f5140.
- FDA Center for Drug Evaluation and Research. NDA number 022529: approval letter. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2012/022529Orig1s000ltr.pdf. Accessed January 26, 2017.
- Eisai Inc. Label: lorcaserin hydrochloride (BELVIQ). November 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=7cbbb12f-760d-487d-b789-ae2d52a3e01f&type=pdf&name=7cbbb12f-760d-487d-b789-ae2d52a3e01f>. Accessed January 26, 2017.
- Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. September 16, 2010. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM225631.pdf>. Accessed January 26, 2017. Page 193.
- Eisai Inc. Label: lorcaserin hydrochloride (BELVIQ). November 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=7cbbb12f-760d-487d-b789-ae2d52a3e01f&type=pdf&name=7cbbb12f-760d-487d-b789-ae2d52a3e01f>. Accessed January 26, 2017.
- Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. September

- 16,2010. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM225631.pdf>. Accessed January 26, 2017. Page 12.
18. Eisai Inc. Label: lorcaserin hydrochloride (BELVIQ). November 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=7cbb12f-760d-487d-b789-ae2d52a3e01f&type=pdf&name=7cbb12f-760d-487d-b789-ae2d52a3e01f>. Accessed January 26, 2017.
19. Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. September 16, 2010. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM225631.pdf>. Accessed January 26, 2017. Page 185.
20. *Ibid.* Page 156.
21. Eisai Inc. Label: lorcaserin hydrochloride (BELVIQ). November 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=7cbb12f-760d-487d-b789-ae2d52a3e01f&type=pdf&name=7cbb12f-760d-487d-b789-ae2d52a3e01f>. Accessed January 26, 2017.
22. *Ibid.*
23. *Ibid.*
24. Tikk K, Sookthai D, Fortner RT, et al. Circulating prolactin and in situ breast cancer risk in the European EPIC cohort: A case-control study. *Breast Cancer Res.* 2015 Mar 31;17:49.
25. Food and Drug Administration. Complete response letter to Arena Pharmaceuticals regarding NDA# 22529 for Lorqess (lorcaserin). October 22, 2010. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022529Orig1s000OtherActionLtrs.pdf. Accessed January 26, 2017.
26. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Transcript of Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. May 10, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM309522.pdf>. Accessed January 26, 2017.
27. Eisai Inc. Label: lorcaserin hydrochloride (BELVIQ). November 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=7cbb12f-760d-487d-b789-ae2d52a3e01f&type=pdf&name=7cbb12f-760d-487d-b789-ae2d52a3e01f>. Accessed January 26, 2017.

Tratamientos sin cirugía para la incontinencia urinaria (*Nonsurgical treatments for urinary incontinence*)

Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

La incontinencia urinaria, o inhabilidad para controlar la micción, es un problema generalizado que afecta aproximadamente a 25 millones de estadounidenses adultos [1]. Es más común en mujeres que en hombres y ocurre con frecuencia en las personas de la tercera edad, especialmente en los que están confinados en la casa o en residencias para mayores.

Algunas situaciones transitorias también pueden ocasionar incontinencia, entre ellas están el uso de ciertos medicamentos [2], las infecciones de las vías urinarias, la obstrucción de la vejiga, el estreñimiento y el embarazo [3]. Así mismo otros factores como partos vaginales múltiples, agrandamiento de la próstata, o condiciones más graves como el cáncer, diabetes, obesidad o derrame cerebral pueden también ocasionarla.

La incontinencia tiene implicaciones importantes en la calidad de vida [4]. Muchas personas que padecen incontinencia sufren en silencio sin buscar ayuda médica debido a la estigmatización de la sociedad hacia esta condición. Afortunadamente con un tratamiento apropiado esta puede mejorar significativamente.

Tipos de incontinencia

Hay tres tipos principales de incontinencia para las cuales la primera opción de tratamiento no es la cirugía [5]. La más común de estas es la incontinencia de urgencia, en la cual la persona tiene una urgencia súbita e incontrolable de orinar y tiene dificultad para llegar al servicio de baño sin antes tener un accidente. (La vejiga hiperactiva es un tipo de incontinencia de urgencia).

El segundo tipo es la incontinencia de esfuerzo, en la que hay una pérdida involuntaria de orina al toser, estornudar o levantar cosas pesadas. El tercer tipo de incontinencia es la mixta en la cual tanto la incontinencia de urgencia como la de esfuerzo están presentes.

Revisión del tratamiento

Para iniciar el tratamiento de la incontinencia se debe tener en cuenta las causas que se pueden revertir fácilmente o los factores

que contribuyen a esta condición. Por ejemplo, si existe la sospecha de que un medicamento es el responsable de los síntomas de incontinencia, usted debe suspenderlo o de ser posible incluso cambiarlo. Así mismo si la incontinencia es causada por infección urinaria debe comenzar a tomar antibióticos.

El tipo de incontinencia determina el tratamiento a seguir. Generalmente debe comenzar con un cambio del estilo de vida y terapias de comportamiento para continuar con medicamentos. La cirugía debe ser el último recurso [6].

Estilo de vida saludable

Se puede evitar la incontinencia adoptando ciertos cambios al estilo de vida, esto puede incluir evitar las bebidas con caféina o carbonatadas, el cigarrillo y el alcohol, ya que estas sustancias pueden irritar la vejiga, lo que ocasiona una vejiga hiperactiva o un incremento en el volumen de orina que a su vez contribuye a la incontinencia [7]. Evitar tomar cantidades excesivas de líquidos, prevenir el estreñimiento, hacer ejercicio y bajar de peso si tiene problema de sobrepeso, son otros cambios favorables. Aunque no hay suficiente investigación disponible sobre la eficacia de estas medidas de sentido común, al menos estas son seguras y de bajo costo, además de que no presentan efectos secundarios o estos son mínimos.

Terapias de modificación de comportamiento

Las terapias de modificación de comportamiento requieren aumentar el control sobre los músculos que participan en el proceso de micción. Para la incontinencia de esfuerzo, el entrenamiento o fortalecimiento de los músculos pélvicos, llamados ejercicios de Kegel, constituye el primer escalón terapéutico [8]. Los pacientes deben realizar los ejercicios todos los días por lo menos entre 15 y 20 semanas [9]. Hay evidencia de que los ejercicios de Kegel son cinco veces más efectivos que no hacer ningún tratamiento para mejorar la incontinencia [10].

El entrenamiento de la vejiga es efectivo en la incontinencia de urgencia, y consiste en aumentar el intervalo entre micciones;

esto se consigue entrenando los músculos de la vejiga a estirarse de tal forma que la vejiga puede mantener más volumen de orina [11]. El entrenamiento vesical puede tardar hasta 6 semanas en mostrar resultados [12].

Los ejercicios Kegel, junto con el entrenamiento vesical, son efectivos para el tratamiento de la incontinencia mixta [13].

Como realizar los ejercicios de kegel [14]

- Identifique los músculos que utiliza para detener la micción. (Puede ser útil imaginar que está tratando de evitar la eliminación de gas)
- Contraiga los músculos por tres segundos, y luego relájese por otros tres segundos. (El estómago y los muslos no deben estar tensos durante este ejercicio. No realice los ejercicios durante la micción porque puede lastimar la vejiga).
- Tenga cuidado de no tensionar el estómago, piernas u otros músculos. Si tensiona los músculos equivocados puede ocasionar más presión en los músculos que controlan la vejiga. Simplemente contraída los músculos pélvicos. No contenga la respiración.
- En cada serie, realice de 10 a 15 repeticiones y hágalos al menos tres series al día.
- Tenga paciencia y no se desanime. El trabajo es de solo 5 minutos, tres veces al día. Notará mejoría en el control de la vejiga entre las tres y seis semanas siguientes. Algunas mujeres no sienten la mejoría hasta después de algunas semanas.

Como entrenar la vejiga [15, 16]

- Mantenga un diario para hacer seguimiento de lo que bebe y el patrón de micciones para determinar el intervalo de tiempo más corto entre las micciones.
- Trate en lo posible de mantener intervalos regulares entre las visitas al baño.
- Evite ir al baño “por si acaso” porque esto puede empeorar los síntomas de una vejiga hiperactiva.
- Trate de aumentar algunos minutos el intervalo de tiempo más corto entre las micciones (intervalo de micción meta) y manténgalo en lo posible los días siguientes.
- Incremente gradualmente con el tiempo su intervalo de meta hasta que sea capaz de orinar cada tres a cuatro horas.

Tratamiento medicamentoso

Los medicamentos constituyen la segunda opción de tratamiento para la incontinencia, después de los cambios en el estilo de vida y la terapia de modificación del comportamiento. Los medicamentos son efectivos para la incontinencia de urgencia pero no para la incontinencia de esfuerzo [17]. Un estudio demostró que la administración de medicamentos en combinación con las terapias de modificación de comportamientos es más efectiva que cada tratamiento de manera independiente [18]. Es por esto que los pacientes deben continuar con los cambios a su estilo de vida y las terapias de modificación del comportamiento, incluso si inician el tratamiento con medicamentos para la incontinencia.

Los anticolinérgicos, como la darifenacin (ENABLEX), fesoterodina (TOVIAZ), oxybutynin (DITROPAN XL, GELNIQUE, OXYTROL PARA MUJERES) y tolterodina (DETROL) [19], constituyen el pilar de los tratamientos medicamentosos para la incontinencia de urgencia [20, 21]. Estos medicamentos ayudan a relajar el músculo de la vejiga de manera que pueda contener más orina, y así se disminuya el número de micciones diarias.

Sin embargo, el Public Citizen’s Group define estos medicamentos como de ‘Uso Limitado’ porque tienen efectos secundarios graves que incluyen aumento de la frecuencia cardíaca, hipertensión y alteraciones cognitivas (estas pueden ser confusión, problemas de memoria, mareo y alucinaciones), efectos que son especialmente difíciles en personas con demencia y en la población de tercera edad. Los anticolinérgicos causan también con frecuencia efectos secundarios molestos como son la boca seca, visión borrosa, disminución del sudor y estreñimiento. Estos medicamentos se deben evitar en pacientes con obstrucción urinaria y pacientes con glaucoma de ángulo cerrado [22]. No recomendamos la utilización del parche transdérmico de venta libre OXYTROL PARA MUJERES, en casos de vejiga hiperactiva sin supervisión médica. Es importante que un profesional determine la necesidad de su uso [23].

La FDA aprobó en 2012 el mirabegron (MYRBETRIG), un agonista beta-3 adrenérgico para el tratamiento de la vejiga hiperactiva; nos oponemos a esta decisión porque este medicamento solo tiene un beneficio marginal y se asocia a efectos secundarios graves incluyendo aumento de la presión arterial, reacciones alérgicas, infecciones urinarias y toxicidad hepática [24].

No recomendamos tampoco la utilización de productos vaginales con estrógenos, como la crema con estrógenos conjugados (PREMARIN VAGINAL), duloxetina, (CYMBALTA) y los antidepresivos para el tratamiento de la incontinencia porque estos son usos fuera de etiqueta (su seguridad y eficacia no han sido aprobados por la FDA).

OnabotulinumtoxinA (BOTOX)

En 2013, la FDA aprobó onabotulinumtoxinA para tratar la vejiga hiperactiva en adultos que no pueden utilizar o no responden adecuadamente al tratamiento con anticolinérgicos [25]. No recomendamos su uso porque el beneficio modesto a corto plazo es superado grandemente por el riesgo de la dispersión de toxinas desde el sitio de inyección (los músculos de la vejiga) hacia otras partes del cuerpo. Esto puede ocasionar aspiración respiratoria de la comida y bebida, hacia los pulmones lo que puede llevar a complicaciones como la neumonía, lo cual implica una amenaza para la vida [26]. Un efecto secundario frecuente de onabotulinumtoxinA es la retención de grandes cantidades de orina en la vejiga, la cual permanece aún después de la micción y requiere la inserción repetida de sondas vesicales para vaciar la vejiga [27]. Además, los ensayos clínicos demostraron un marcado incremento en el riesgo de infección urinaria con el tratamiento con onabotulinumtoxinA.

Lo que usted puede hacer

No se avergüence de pedir ayuda si sufre de incontinencia. Comience con cambios en el estilo de vida y terapias para cambiar el comportamiento. Si sus síntomas no mejoran, consulte con su médico sobre la posibilidad de añadir a su tratamiento medicamentos anticolinérgicos. No use medicamentos que no hayan sido aprobados para el tratamiento de la incontinencia, tales como, mirabegron, onabotulinumtoxinA ni ningún otro producto. Debe evitar la cirugía hasta que no haya intentado los tratamientos descritos en este artículo.

Referencias

1. National Association for Continence. NAFC Home. <http://stag-ing.nafc.org/media/media-kit/facts-statistics>. Accessed March 13, 2017.
2. Drugs that cause loss of bladder control. Worst Pills, Best Pills News. February 2016. http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1015. Accessed March 13, 2017.
3. JAMA patient page: Incontinence. *JAMA*. 1998;280(23):2054.
4. Bardsley A. An overview of urinary incontinence. *Br J Nurs*. 2016;25(18):S14-S21.
5. *Ibid*.
6. Qaseem A, Dallas P, Forcica MA, et al. Nonsurgical management of urinary incontinence in women: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):429-440.
7. Imamura M, Williams K, Wells M, Mcgrother C. Lifestyle interventions for the treatment of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD003505.
8. Qaseem A, Dallas P, Forcica MA, et al. Nonsurgical management of urinary incontinence in women: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):429-440.
9. Lukacz ES. Treatment of urinary incontinence in women. UpToDate. January 6, 2017.
10. Qaseem A, Dallas P, Forcica MA, et al. Nonsurgical management of urinary incontinence in women: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):429-440.
11. *Ibid*.
12. Lukacz ES. Treatment of urinary incontinence in women. UpToDate. January 6, 2017.
13. Qaseem A, Dallas P, Forcica MA, et al. Nonsurgical management of urinary incontinence in women: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):429-440.
14. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Kegel exercises. April 2014. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/urologic-diseases/bladder-control-problems-women/kegel-exercises>. Accessed March 13, 2017.
15. PubMed Health. Bladder training. December 30, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072614>. Accessed March 13, 2017.
16. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Treatment for interstitial cystitis. January 2017. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/urologic-diseases/interstitial-cystitis-painful-bladder-syndrome/treatment>. Accessed March 13, 2017.
17. Qaseem A, Dallas P, Forcica MA, et al. Nonsurgical management of urinary incontinence in women: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):429-440.
18. Burgio K, Locher J, Goode P. Combined behavioral and drug therapy for urge incontinence in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(4):370-374.
19. Qaseem A, Dallas P, Forcica MA, et al. Nonsurgical management of urinary incontinence in women: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):429-440.
20. Clemens JQ. Urinary incontinence in men. UpToDate. May 19, 2016.
21. Lukacz ES. Treatment of urinary incontinence in women. UpToDate. January 6, 2017.
22. A Review of drugs for overactive bladder. Worst Pills, Best Pills News. February 2010. http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=679. Accessed March 13, 2017.
23. Do not use over-the-counter oxybutynin without first checking with your doctor. Worst Pills, Best Pills News. August 2013. http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=863. Accessed March 13, 2017.
24. Troubling new drug approvals of 2012. Worst Pills, Best Pills News. March 2013. http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=839. Accessed March 13, 2017.
25. Food and Drug Administration. FDA news release: FDA approves botox to treat overactive bladder. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm336101.htm>. Accessed March 13, 2017.
26. Public Citizen's Health Research Group. Petition requesting regulatory action concerning the spread of botulinum toxin (BOTOX, MYOBLOC) to other parts of the body. January 23, 2008. <http://citizen.org/Page.aspx?pid=527>. Accessed March 13, 2017.
27. Allergan, Inc. Label: onabotulinumtoxin A (BOTOX). January 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/get-File.cfm?setid=33d066a9-34ff-4a1a-b38b-d10983df3300&type=pdf&name=33d066a9-34ff-4a1a-b38b-d10983df3300>. Accessed March 13, 2017.

Investigadores luchan para cambiar la historia negativa de un medicamento contra la depresión

(Researchers fight to undo a depression drug's dark history)

Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

En agosto pasado, en una carta enviada a la presidenta de la American Psychiatric Association (APA), 16 investigadores y académicos solicitaron la retracción de un artículo que promueve los beneficios de citalopram (CELEXA) para el tratamiento de la depresión en niños y jóvenes [1].

Los autores del comunicado aseguran que el estudio lo escribieron personas contratadas por el entonces fabricante del medicamento, Laboratorios Forest (ahora Allergan [2, 3]). En este estudio se tergiversa seriamente la efectividad y seguridad del medicamento.

La historia de la presunta mala conducta relacionada con esta publicación se descubrió recientemente al acceder a documentos presentados en el transcurso de un litigio, y ofrece una rara oportunidad para conocer las técnicas empleadas por las compañías farmacéuticas para influir en la literatura científica y el impacto a

largo plazo que esta práctica puede tener en el cuidado del paciente.

Impacto inicial

El estudio original de citalopram fue publicado en 2004 en la *American Journal of Psychiatry*, la revista oficial de la APA [4]. La autora principal, Karen Wagner MD, influyente en su área, ahora es la presidenta electa de la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry [5].

El artículo de Wagner apareció como un ensayo clínico objetivo, doble-ciego, aleatorio controlado, lo que constituye un estándar de oro en la investigación de medicamentos. Fue uno de los primeros estudios publicados en el que se documentó la efectividad del tratamiento de la depresión de los niños y adolescentes, y en el cual se informa únicamente de efectos secundarios leves con el uso de citalopram.

Aunque citalopram no ha sido (y nunca será) aprobado por la FDA para uso en niños y adolescentes [6], Wagner y sus colaboradores concluyeron que su estudio de ocho semanas, “apoyaba fuertemente el uso de citalopram en niños y adolescentes con depresión mayor” [7].

Forest, ávido por promover el uso de citalopram para el tratamiento de estos jóvenes pacientes, promocionó agresivamente la publicación de Wagner: lo presentó a las sociedades profesionales, a los medios de comunicación y propuso que Wagner presidiera un programa de educación médica continuada, con el fin de educar a los médicos acerca de este estudio [8].

La publicación y la comercialización agresiva del estudio tuvo su impacto. Un estudio en el Reino Unido demostró que las prescripciones para niños y adolescentes, que habían declinado en el año anterior a la publicación del estudio de Wagner, tuvieron un gran incremento el año siguiente, superando rápidamente a la fluoxetina (PROZAC, SELFEMRA) como el antidepresivo más popular para niños, durante los siguientes seis años [9].

Divulgación de documentos secretos

Históricamente, la industria farmacéutica ha mantenido un riguroso control de los datos de sus estudios con medicamentos. Sin embargo, cuando un paciente afectado demanda al fabricante, este riguroso control se rompe y el fabricante, por orden judicial, se ve obligado a entregar los documentos. Desafortunadamente, los documentos obtenidos por este medio, a menudo permanecen sellados bajo custodia judicial fuera del acceso público.

Estos documentos sólo se divulgan al público en casos excepcionales. Esto sucedió en una demanda judicial contra Forest que se resolvió en parte en 2014, cuando los abogados de los pacientes lucharon con éxito y lograron que se divulgaran y subieran a un archivo público en línea los documentos corporativos oficiales, relacionados con el estudio de Wagner [10].

Control de la compañía

Karen Wagner MD y los coautores de la publicación de citalopram, no redactaron el manuscrito original según consta en los documentos que se hicieron públicos [11].

En su lugar, el documento fue escrito por Natasha Mitcher, quién había sido contratada por el departamento de marketing de Forest. Esto permitió que la compañía mantuviese el control sobre el contenido, como escribió uno de los colegas de Mitcher:

“...he escuchado rumores de que no todos los datos publicados son tan buenos como los resultados iniciales. Por eso creo que tiene sentido preparar un borrador interno que se le pueda entregar a Karen Wagner (o cualquiera) para revisión y comentarios” de esta manera lo hacemos más rápido y tenemos mayor control [12].

Cuando se escribió el documento de citalopram, para Forest era una práctica común contratar escritores ‘fantasmas (ghostwriters)’. En 2004, el plan de marketing para escitalopram (LEXAPRO), un medicamento virtualmente idéntico al citalopram [13], decía que Forest “introduciría mensajes sobre Lexapro en artículos sobre depresión, ansiedad y comorbilidad, preparados por

médicos prestigiosos (key opinion leaders) o escritores fantasmas [14].

Cambiaron los resultados

Gracias al control sobre los datos del ensayo y el manuscrito original, Forest pudo de manera selectiva, sesgar los resultados del escrito de Wagner en favor del citalopram. Si solo hubieran presentado los datos basados en el protocolo que se desarrolló antes de comenzar el estudio, el medicamento no habría sido más efectivo que el placebo [15].

El equipo de escritores fantasmas modificó estos resultados al incluir datos de ocho personas que se habían dado cuenta que durante el ensayo estaban tomando citalopram por un error en el envase [16]. Estos pacientes podrían haber respondido mejor al tratamiento al saber que estaban tomando medicamento activo y no placebo. Al incluirlos en los resultados, el medicamento parecía ser más efectivo, que lo que de otra forma hubiera sido. En efecto, cuando se retiró a estos participantes de los resultados, el citalopram no demostró ser más efectivo que el placebo. La inclusión de estos ocho participantes “no ciegos”, constituye una violación al protocolo de estudio y no fue reportado en el escrito de Wagner [17].

A pesar de que el documento de Wagner sólo describe efectos secundarios leves, como náuseas y fatiga, no se documentaron signos preocupantes de agitación. De hecho, ocho sujetos que tomaron citalopram desarrollaron signos de agitación, hipomanía (alegría inusual, emoción o irritabilidad) ansiedad y otros estados de excitación emocional, mientras que únicamente una persona que tomó placebo experimentó tales síntomas psiquiátricos [18].

Lo peor de todo, es que mientras Forest publicó rápidamente el documento de Wagner y lo difundió de manera agresiva, la compañía retuvo los resultados de un segundo estudio en adolescentes, que demostró resultados aún más negativos. En este segundo estudio, que no fue publicado hasta 2006, citalopram ni siquiera alcanzó a probar ser más efectivo que el placebo. Además, el doble de participantes que tomaban citalopram presentó conductas o comportamientos suicidas, en comparación con aquellos que tomaban placebo (aunque el número de estos eventos fue tan pequeño, que se podía suponer que era por azar) [19].

Daño irreversible

Es poco probable que la APA retracte el artículo escrito a nombre de Wagner, en respuesta a la carta enviada en agosto pasado, teniendo en cuenta que la directora de *American Journal of Psychiatry*, rechazó rotundamente un requerimiento similar para su retracción en 2016 [20].

Ya en 2009, cuando se reveló la existencia de la demanda a Celexa, los editores de la revista, también se mantuvieron firmes en su decisión, y no retractaron el artículo, diciendo solamente que los autores habían cometido un error al no dar a conocer al escritor fantasma ni los resultados negativos del estudio de 2006 [21]. (Los editores aparentemente desconocían en ese momento que la inclusión de participantes no ciegos había influido en los resultados del estudio).

Incluso si se retracta el estudio de Wagner, puede ser ya imposible cambiar totalmente el impacto que el estudio ha causado en

las prácticas prescriptivas. El estudio se cita en múltiples revisiones sistemáticas y su impacto se magnifica por el hecho de que tan solo dos ensayos aleatorios controlados han probado la eficacia de citalopram en la depresión de niños y adolescentes [22].

Las ventas de citalopram puede que hayan disminuido después de que la FDA emitiera un comunicado de seguridad en 2011 advirtiendo sobre los posibles riesgos cardiacos. Sin embargo, el medicamento sigue siendo popular [23] y la etiqueta aprobada por la FDA sugiere de manera equivocada, que su uso en pediatría es seguro [24], a pesar de que no ha sido aprobado para esta población.

UpToDate, que es una amplia fuente de recursos en la web para médicos de diversas especialidades, ahora recomienda fluoxetina y sertralina (ZOLOFT) como primera y segunda opción respectivamente para el tratamiento de la depresión infantil.

Pero también afirma que “escitalopram o citalopram son elecciones razonables, según su eficacia en ensayos aleatorios”. Para apoyar esta recomendación, UpToDate cita una revisión que se basa en el estudio de Wagner, sin ninguna referencia a la demanda o a las críticas [25].

Lo que Ud. puede hacer

No use citalopram o escitalopram, un medicamento casi idéntico, para tratar la depresión en niños o adolescentes, pues estos medicamentos no han mostrado ser efectivos en estudios clínicos y pueden incrementar el riesgo de suicidio en pacientes jóvenes. Nunca suspenda abruptamente un medicamento de prescripción, sin consultar primero con el médico que le hizo la prescripción.

Referencias

- Letter to Maria A. Oquendo, M.D. President, American Psychiatric Association. August 1, 2016. <http://freepdfhosting.com/227f65241d.pdf>. Accessed March 8, 2017.
- Humer C, Dey E. Actavis to buy Forest for \$25 billion; windfall for investor Icahn. *Reuters*. February 18, 2014. www.reuters.com/article/us-actavis-forestlabs-idUSBREA1H0TI20140219. Accessed March 8, 2017.
- Allergan. Actavis plc is now Allergan plc. June 15, 2015. www.allergan.com/news/news/thomson-reuters-actavis-plc-is-now-allergan-plc. Accessed March 8, 2017.
- Wagner KD, Robb AS, Findling RL, et al. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2004;161(6):1079-1083.
- Jureidini JN, Amsterdam JD, McHenry LB. The citalopram CIT-MD-18 pediatric depression trial: Deconstruction of medical ghostwriting, data mischaracterization and academic malfeasance. *Int J Risk Saf Med*. 2016;28(1):33-43.
- Allergan USA, Inc. Label: citalopram [CELEXA]. January 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/get-File.cfm?setid=4259d9b1-de34-43a4-85a8-41dd214e9177&type=pdf&name=4259d9b1-de34-43a4-85a8-41dd214e9177>. Accessed March 8, 2017.
- Wagner KD, Robb AS, Findling RL, et al. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2004;161(6):1079-1083.
- United States of America ex rel. Christopher R. Gobble, et al. v. Forest Laboratories Inc., and Forest Pharmaceuticals, Inc. Civil Action No. 03-10395-NMG. February 13, 2009.
- John A, Marchant AL, Fone DL, et al. Recent trends in primary-care antidepressant prescribing to children and young people: an e-cohort study. *Psychol Med*. 2016;46(16):3315-3327.
- Jureidini JN, Amsterdam JD, McHenry LB. The citalopram CIT-MD-18 pediatric depression trial: Deconstruction of medical ghostwriting, data mischaracterization and academic malfeasance. *Int J Risk Saf Med*. 2016;28(1):33-43.
- Ibid.*
- Ibid.*
- Allergan USA, Inc. Label: escitalopram (LEXAPRO). January 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/get-File.cfm?setid=13bb8267-1cab-43e5-acae-55a4d957630a&type=pdf&name=13bb8267-1cab-43e5-acae-55a4d957630a>. Accessed March 8, 2017.
- Jureidini JN, Amsterdam JD, McHenry LB. The citalopram CIT-MD-18 pediatric depression trial: Deconstruction of medical ghostwriting, data mischaracterization and academic malfeasance. *Int J Risk Saf Med*. 2016;28(1):33-43.
- Ibid.*
- Ibid.*
- Ibid.*
- Ibid.*
- Von Knorring AL, Olsson GI, Thomsen PH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(3):311-315.
- Letter to Maria A. Oquendo, M.D. President, American Psychiatric Association. August 1, 2016. <http://freepdfhosting.com/227f65241d.pdf>. Accessed March 8, 2017.
- Freeman R, Roy M, Editor's Note. *Am J Psychiatry* 166(8):942-943.
- Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, 11: CD004851.
- John A, Marchant AL, Fone DL, et al. Recent trends in primary-care antidepressant prescribing to children and young people: an e-cohort study. *Psychol Med*. 2016;46(16):3315-3327.
- Allergan USA, Inc. Label: citalopram [CELEXA]. January 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/get-File.cfm?setid=4259d9b1-de34-43a4-85a8-41dd214e9177&type=pdf&name=4259d9b1-de34-43a4-85a8-41dd214e9177>. Accessed March 8, 2017.
- Moreland CS, Bonin L. Pediatric unipolar depression and pharmacotherapy: Choosing a medication. December 8, 2016. www.uptodate.com. Accessed March 8, 2017.

Solicitudes y Retiros del Mercado

La FDA pide el retiro del Opana ER por los riesgos relacionados con su abuso

Comunicado de Prensa de la FDA, 8 de junio de 2017

El día de hoy, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) pidió que Endo Pharmaceuticals retire del mercado su analgésico opiáceo reformulado de liberación prolongada, Opana ER (clorhidrato de

oximorfona). Tras una cuidadosa consideración, la dependencia está procurando el retiro con sustento en su preocupación de que los beneficios del medicamento ya no superen sus riesgos. Ésta es la primera vez que la dependencia ha tomado medidas para retirar de la venta un analgésico opiáceo actualmente en comercialización debido a las consecuencias que tiene su abuso para la salud pública.

"Estamos enfrentando una epidemia de opiáceos –una crisis de salud pública– y debemos tomar todas las medidas necesarias para reducir las repercusiones de su abuso y uso indebido", afirmó el Dr. Scott Gottlieb, M.D., delegado de la FDA.

"Continuaremos tomando medidas de control cuando veamos situaciones en las que los riesgos de un producto opiáceo superen los beneficios, no sólo para el grupo de pacientes indicado, sino también en cuanto al potencial de que se abuse de él y se use de manera indebida".

La decisión de la FDA tiene sustento en un análisis de todos los datos posteriores a la comercialización disponibles, los cuales han demostrado que hubo un viraje significativo en la vía de abuso del Opana ER, de la nasal a la inyectada, tras la reformulación del producto. Al abuso de las inyecciones con el Opana ER reformulado se le ha relacionado con un brote grave de VIH y hepatitis C, así como con casos de un trastorno grave de la sangre (microangiopatía trombótica). Esta decisión se tomó después de la reunión de una comisión consultiva de la FDA en marzo de 2017, en la que un grupo de expertos independientes votaron, 18 a 8, indicando que los beneficios del Opana ER reformulado ya no superan sus riesgos.

El Opana ER fue aprobado por primera vez en 2006 para el tratamiento del dolor moderado a intenso cuando se necesita un analgésico opiáceo de noche y de día por un período prolongado de tiempo. En 2012, Endo sustituyó la formulación original del Opana ER con una nueva que tenía el propósito de hacer resistente al medicamento a la manipulación física y química para su abuso por inhalación o inyección. Aunque el producto cumplió con las normas de control para su aprobación, la FDA determinó que los datos no indicaron que pudiera esperarse que la reformulación redujera en un grado significativo el abuso y denegó la solicitud de la empresa de incluir un etiquetado describiendo propiedades potencialmente disuasivas del abuso para el Opana ER. Ahora, con más información sobre los riesgos del producto reformulado, la dependencia está tomando medidas para retirar del mercado el Opana ER.

"El abuso y la manipulación del Opana ER reformulado en inyección ha acarreado un grave brote de enfermedades. Cuando determinamos que el producto tenía consecuencias imprevistas peligrosas, tomamos la decisión de solicitar su retiro del mercado", explicó la Dra. Janet Woodcock MD, directora del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA. "Esta medida protegerá al público de un posible abuso y uso indebido mayores de este producto".

La FDA ha solicitado que la empresa retire de manera voluntaria el ER Opana reformulado del mercado. Si la empresa decide no hacerlo, la dependencia pretende tomar medidas para exigir formalmente su retiro retirándole su aprobación. En el ínterin, la FDA está concientizando a los profesionales de la salud y a otros sobre los riesgos particularmente graves que conlleva el abuso de este producto.

La FDA continuará examinando el perfil de riesgo-beneficio de todos los productos analgésicos opiáceos aprobados y adoptará medidas adicionales, según corresponda, como parte de nuestra respuesta a esta crisis de salud pública.

La FDA, una dependencia del Departamento de Salud y

Servicios Sociales de los EE UU, protege la salud pública asegurando la protección, eficacia y seguridad de los medicamentos tanto veterinarios como para los seres humanos, las vacunas y otros productos biológicos destinados al uso en seres humanos, así como de los dispositivos médicos. La dependencia también es responsable de la protección y seguridad de nuestro suministro nacional de alimentos, los cosméticos, los suplementos dietéticos, los productos que emiten radiación electrónica, así como de la regulación de los productos de tabaco.

Información para los medios de comunicación: Gloria Sánchez-Contreras, 301-796-7686, gloria.sanchez-contreras@fda.hhs.gov

Nota del Editor: La aprobación de este producto causó controversia. Muchos, incluyendo expertos de la FDA y Public Citizen, opinaban que no debía ser aprobado.

Pegloticasa: sea bienvenida la retirada de su permiso de comercialización en la UE

Revue Prescrire 2016; 36 (398): 903

Traducido por Salud y Fármacos

Más vale tarde que nunca

En junio de 2016, la Comisión Europea retiró la autorización de comercialización de pegloticasa (Krystexxa^o), un fármaco inyectable para la reducción del nivel de ácido úrico, a solicitud de la compañía farmacéutica por "motivos comerciales" [1, 2]. En Francia, Krystexxa^o estaba disponible en hospitales para pacientes a los que ya se había administrado el fármaco mediante una "autorización nominativa de uso temporal", un programa de uso compasivo temporal en el que el fármaco se emplea para tratar a un paciente específico a solicitud de y bajo la responsabilidad del médico prescriptor [3]. Según la Agencia Francesa de Productos Sanitarios (ANSM), "La agencia francesa reguladora de fármacos dejará de autorizar Krystexxa para uso compasivo temporal" [2].

A pesar de su balance riesgo-beneficio desfavorable, pegloticasa recibió la autorización de comercialización en la Unión Europea en 2013 para pacientes con gota severa debilitante en los que el tratamiento con un inhibidor de la xantina oxidasa, como alopurinol, había fracasado [1,3]. Pegloticasa presenta una eficacia limitada en la reducción del dolor y de la incapacidad funcional asociada con la gota, y su eficacia a largo plazo no se ha evaluado. Provoca frecuentes efectos adversos en ocasiones graves: reacciones durante la infusión a pesar del pre-tratamiento; reacciones de hipersensibilidad, a veces tardías; e infecciones cutáneas. Es probable que también produzca trastornos cardíacos graves y trombocitopenia [3].

La retirada de esta autorización de comercialización en Europa protege a los pacientes de los peligros de pegloticasa. Cuando un inhibidor de la xantina oxidasa no logra controlar la gota severa, no existe ningún tratamiento con un balance riesgo-beneficio favorable.

Referencias

1. EMA "Krystexxa - Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union" 21 de julio de 2016: 1 página.
2. ANSM "Email to Prescrire" 4 de agosto de 2016: 1 página.
3. Prescrire Editorial Staff "Pegloticase. An excessively dangerous and inadequately evaluated hypouricaemic drug" *Prescrire Int* 2014;

24(151): 173-176.

Chile. ISP ordenó el retiro de 28 productos que se vendían como suplemento alimenticio y eran medicamentos
Soy Chile, 9 de mayo de 2017

Estas cápsulas poseen sustancias atribuidas a fármacos que no están permitidas en alimentos. Se vendían sin haber demostrado sus efectos terapéuticos y/o curativos, como por ejemplo bajar de peso.

El Instituto de Salud Pública ordenó el retiro de 28 productos del mercado que estaban siendo distribuidos como suplemento alimenticio, pero poseen propiedades farmacológicas, por lo tanto, corresponden a medicamentos que deben ser comercializados como tal.

De esta manera comenzó el proceso de fiscalización por parte de la autoridad sanitaria para el retiro de estos productos y se prohibió que fueran importados y distribuidos, ya que no cuentan con el registro sanitario del ISP correspondiente.

Ahora cada uno de esos productos deberá solicitar un registro sanitario que se les dará sólo si demuestran ser seguros, eficaces y de calidad.

Los productos aludidos son: Xpel, Super HD, Shred Factor, Roxylean, PS Vanish, Garcinia Cambogia, Hydroxycut Nextgen, Hydroxycut Hardcore Elite, Premium CLA Complex, Extream Lean, Centella 90, Clenbuterol, Triacana, Extracto de Alcachofa, Albicar, Cafezzino Supreme, CLA Fit, Tone CLA, Thermo CLA, Lipo 6 CLA, Liquid L- Carnitina 3000.

Antes de esta orden el Sernac había denunciado a siete empresas que distribuían productos con propiedades adelgazantes por no tener el registro sanitario del ISP: “Lipo 6 Black Ultra”, “Lipo 6 Black Ultra Concentrate”, “Lipo 6 Black Hers Ultra”, “Burn 60”, “Slimpatch”, “Raspberry Ketones 120 caps” y productos que decían falsamente contener “HCG” (Gonadotropina Coriónica Humana) pero que sí contenían otros ingredientes con propiedades farmacológicas.

Por otro lado, el Subdepartamento de Fiscalizaciones del ISP reunirá los antecedentes para clasificar 31 productos de los que se desconoce su composición.

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Codeína/ tramadol. La FDA advierte que no se debe administrar codeína a los niños (*Codeine cough syrup should not be given to kids, FDA warns*)

Kate Sheridan

Statnews, 20 de abril de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA dio a conocer su advertencia más severa para desalentar el uso de analgésicos opiáceos en niños.

Los medicamentos que contienen codeína y otro narcótico, tramadol, tendrán que mencionar en su etiqueta/ficha técnica que no deben ser utilizados por niños menores de 12 años. También se debe limitar su uso en adolescentes de 12 a 18 años y por mujeres embarazadas.

Esta advertencia surge al concluirse una revisión de seguridad que la FDA inició en 2015 para determinar el riesgo de estos opiáceos. En este momento la codeína cuenta con permiso de comercialización para tratar el dolor y la tos – y muchos jarabes para la tos de venta con receta lo incluyen – y el tramadol está aprobado como analgésico.

El estudio concluyó que estos medicamentos acarrearán riesgos importantes para los pacientes menores de 12 años, incluyendo dificultades para respirar y muerte, y que también representan un riesgo para los adolescentes de hasta 18 años con problemas de respiración.

El Dr Douglas Thorckmorton, Director Adjunto de programas de regulación de la FDA, escribió en un comunicado explicando: “Sabemos que hay pocas opciones para tratar el dolor y la tos en niños, y que estos cambios pueden sorprender a los profesionales de salud y a los padres. Sin embargo, hemos tomado esa decisión teniendo en cuenta la evidencia existente y con el objetivo de

proteger a nuestros niños”.

La FDA ya había añadido una etiqueta de caja negra en los productos con codeína en 2013, en la que se decía que no debía utilizarse como analgésico en niños tras una tonsilectomía. La etiqueta/ficha técnica del tramadol también llevará esta advertencia, además de otras contraindicaciones y alertas.

Las advertencias solo afectan a los productos de venta con receta, hay algunos productos con codeína que son de venta libre. La FDA está considerando otro tipo de medidas para los productos de venta libre.

Health Canada y EMA han emitido advertencias parecidas sobre la codeína en los últimos cinco años. Los reguladores canadienses acaban de concluir una revisión del tramadol y han llegado a conclusiones parecidas a las de la FDA.

A diferencia de la codeína, la FDA no había aprobado el uso de tramadol en población pediátrica; sin embargo, en septiembre 2015 la FDA determinó que probablemente se estaba utilizando fuera de etiqueta en niños.

La Sociedad Americana de Pediatría recomendó que los pediatras dejaran de prescribir codeína a los niños en septiembre de 2017.

Paxil. Estimado Scott Gottlieb: añade nuevas advertencias a las etiquetas de Paxil. Podría salvar vidas

Ed Silverman

Statnews, 1 de mayo de 2017

Traducido por Salud yFármacos

Estimado Dr. Gottlieb,

Al convertirse en el nuevo jefe de la FDA, su lista de cosas pendientes debe ser enorme. Le propongo agregar una cosa más: insista en que la etiqueta del antidepresivo Paxil incluya una advertencia más fuerte.

Durante la última década, la etiqueta de Paxil no ha incluido información indicando que conlleva un riesgo estadísticamente significativo de conducta suicida en cualquier persona mayor de 25 años. A pesar de que hay evidencia científica de que tal riesgo es real. Un jurado en Chicago decidió recientemente que una advertencia en su etiqueta podría haber evitado la muerte de un hombre de 57 años que se suicidó mientras tomaba una versión genérica de Paxil.

Por razones de salud pública, la FDA debe exigir que se incluya esa advertencia.

"Incluso reconociendo las limitaciones de los datos existentes, es difícil entender por qué la etiqueta no menciona el incremento del riesgo de intentos o de comportamiento suicida", dijo el Dr. David Kessler, ex comisionado de la FDA y ahora profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de California en San Francisco.

Esta es la historia: Paxil es uno de varios antidepresivos conocidos como ISRS, un grupo que incluye al Prozac y Zoloft. Durante muchos años, estos fármacos estuvieron sumidos en controversias sobre si aumentaban el riesgo de conductas y pensamientos suicidas. La FDA eventualmente ordenó a las compañías que advirtieran de tal riesgo para los niños y adultos jóvenes.

Pero ¿qué pasó con la emisión de una advertencia para los adultos mayores de 25 años? Se perdió la oportunidad.

En 2006, GlaxoSmithKline – productor de Paxil - se ofreció a revisar su etiqueta para indicar su riesgo en adultos. Sin embargo, la FDA lo ignoró y prefirió una advertencia para todos los medicamentos pertenecientes a la clase de ISRS, que hiciera referencia a su consumo por niños y adultos jóvenes. Esto restó importancia a los datos que Glaxo había presentado a la FDA demostrando que los adultos tratados con Paxil enfrentan un riesgo mucho mayor que los tratados con los otros antidepresivos, excepto uno.

En cambio, la FDA sugirió que la compañía incluyera una advertencia complementaria y programara una reunión para revisarla. Esto nunca sucedió porque Glaxo no le dió seguimiento. El resultado es que la etiqueta de Paxil nunca ha incluido información sobre su riesgo para los adultos.

Glaxo, por su parte, no niega que sus estudios mostraran un elevado riesgo para los adultos. Pero la compañía sostiene que transmitió apropiadamente todos los datos correspondientes a la FDA y dice que la agencia tenía la responsabilidad de crear una etiqueta común para todos los medicamentos de esa clase en lugar de desarrollar una advertencia más específica a Paxil.

Ahora, veamos rápidamente lo que ha ocurrido en el tribunal

federal en Chicago, donde se han presentado los documentos que describen este proceso.

Recientemente se realizó un juicio, que tuvo cinco semanas de duración, sobre una cuestión legalmente complicada pero significativa: determinar si los consumidores que sufren daños después de tomar un medicamento genérico pueden demandar a la compañía que fabrica su versión de marca. En este caso, el hombre que se suicidó tomó una versión genérica de Paxil, hecha por Mylan.

Durante la demanda salió el nombre de Glaxo porque Mylan tuvo que utilizar su etiqueta en su versión genérica. Las regulaciones federales no permiten que las compañías de genéricos cambien de manera independiente el contenido de las etiquetas cuando se conocen los posibles riesgos, a menos que ya se haya hecho el cambio en la etiqueta del medicamento de marca correspondiente. Ese reglamento fue ratificado en 2011 por el Tribunal Supremo.

Como resultado, los consumidores a veces buscan que los fabricantes de medicamentos de marca sean responsables de las lesiones que sufren mientras toman medicamentos genéricos, aunque tribunales de todo el país han desechado más de 100 casos. Sólo dos sobrevivieron y uno está siendo apelado. Esta vez, Glaxo fue el perdedor y se le ordenó pagar US\$3 millones a la viuda del hombre que se suicidó.

La compañía, sin embargo, planea apelar, con lo que surge la posibilidad de que no haya muchos, cambios, si es que hay alguno. Mientras tanto, un sin número de estadounidenses adultos seguirán consumiendo una versión genérica de Paxil sin que incluya una advertencia sobre el riesgo de comportamiento suicida.

Pero esto no debería ser el final de la historia.

La mayoría de los consumidores pueden no saberlo, pero los fabricantes de medicamentos tienen el derecho legal para decidir como etiquetar sus medicamentos. Sí, la formulación se desarrolla en conversación con la FDA, pero las empresas pueden considerar la inclusión de advertencias adicionales.

Glaxo "tenía la opción de ir más lejos, pero optó por no hacerlo", dijo el doctor David Healy, profesor de psiquiatría de la Universidad de Bangor, quien contribuyó a liderar una campaña para mejorar las advertencias de suicidio en las etiquetas de los antidepresivos y que actuó durante el reciente juicio como testigo experto por parte de la viuda.

Quizás Glaxo desestimó la posibilidad de recibir demandas de los consumidores de la versión genérica. Sin embargo, la posibilidad de daño ha existido durante todo este tiempo. Y eso es algo que la FDA debería haber previsto. (Una portavoz de la FDA me dijo que la agencia no comentaría sobre este tema.)

Por lo tanto, Dr. Gottlieb, mientras revisa su lista de tareas pendientes, considere la falta de información en el etiquetado de Paxil. Arréglole. Podría salvar vidas.

Reacciones Adversas e Interacciones

Ácido hialurónico, un fármaco a evitar en la osteoartritis de rodilla

Revue Prescrire, 36 (396):772

Traducido por Salud y Fármacos

- A mediados de 2016, aún no hay evidencias de que el ácido hialurónico sea más efectivo que el placebo para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla. Por el contrario, presenta efectos adversos.

En 2013, *Prescrire* publicó que, según dos meta-análisis de ensayos aleatorizados, las inyecciones intra-articulares de ácido hialurónico proporcionan en el mejor de los casos un alivio modesto en pacientes con osteoartritis de rodilla, pero provocan reacciones locales problemáticas y otros efectos adversos en ocasiones graves como la pérdida de movilidad y hospitalización [1].

Otro meta-análisis publicado a finales de 2015 examinó únicamente los ensayos a doble ciego controlados con placebo que involucraron el tratamiento con ácido hialurónico de pacientes con osteoartritis de rodilla [2]. El estudio analizó 14 ensayos de este tipo, con un total de 3.532 pacientes. Este meta-análisis confirmó la falta de evidencia de eficacia más allá del efecto placebo [2].

En la práctica. Los pacientes con osteoartritis de rodilla se verían más beneficiados con un método diferente para aliviar los síntomas, dado que el balance riesgo-beneficio de las inyecciones intra-articulares de ácido hialurónico resulta desfavorable. En ausencia de un tratamiento con un balance riesgo-beneficio claramente favorable, es mejor elegir aquellas terapias con un riesgo bajo de efectos adversos: ejercicios, aplicaciones locales de calor o frío, terapia con ultrasonidos, paracetamol, o posiblemente un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo.

Referencias seleccionadas procedentes de la búsqueda bibliográfica de *Prescrire*

1. *Prescrire* Editorial Staff "Intra-articular hyaluronic acid injection: not for gonarthrosis" *Prescrire Int* 2013; 22 (142): 248-249.
2. Jevsevar D et al. "Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. A systematic review of the evidence" *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97 (24): 2047-2060.

Canagliflozina. La FDA advierte sobre un medicamento que puede producir amputaciones en diabéticos

Mirada Profesional, 19 de mayo de 2017

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?e=a03c554b7c5eef036d0d7ec01a91093e&npag=3&id=1980>

Una alerta emitida por la agencia reguladora de los Estados Unidos asegura que el uso de canagliflozina aumenta el riesgo de amputaciones en pies y manos de personas que padecen el tipo 2 de esta enfermedad.

Un medicamento recetado para la diabetes tipo 2, la canagliflozina, comercializado bajo el nombre de Invokana, Invokamet, Invokamet XR, parece aumentar el riesgo de amputaciones de las piernas y de los pies. Así lo advirtió una

alerta emitida por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de ese país. La agencia reguladora requiere que los medicamentos lleven nuevas advertencias sobre el riesgo. Las advertencias requeridas en las etiquetas de los fármacos incluyen la advertencia de recuadro más seria y prominente.

La decisión de la agencia se basa en los datos de dos ensayos clínicos de gran tamaño que muestran que las amputaciones de piernas y pies ocurrieron con una frecuencia más o menos del doble en los pacientes que tomaban canagliflozina que entre los que tomaban un placebo.

Las amputaciones de los dedos del pie y de medio pie fueron las más comunes, pero también hubo amputaciones por debajo y por encima de la rodilla. Algunos pacientes sufrieron más de una amputación, y algunos tuvieron amputaciones de ambas extremidades, según la FDA.

La diabetes tipo 2 se produce cuando el cuerpo se vuelve resistente a la insulina. La insulina es una hormona que ayuda a llevar el azúcar de los alimentos a las células del organismo. Cuando ese proceso no funciona de forma adecuada, los niveles de azúcar en la sangre aumentan. Si no se tratan, los niveles altos de azúcar en la sangre pueden provocar una variedad de complicaciones, como la enfermedad cardíaca, problemas renales y amputaciones, según la Asociación Americana de la Diabetes (American Diabetes Association).

La canagliflozina se debe usar junto con la dieta y el ejercicio para reducir el azúcar en la sangre de los adultos con diabetes tipo 2. Pertenece a una clase de fármacos llamado inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Esos medicamentos reducen los niveles de azúcar en la sangre al hacer que los riñones extraigan el azúcar del cuerpo a través de la orina.

Los pacientes que toman canagliflozina deben informar de inmediato a sus proveedores de atención de la salud si desarrollan un nuevo dolor o sensibilidad, llagas o úlceras, o infecciones en las piernas o los pies, enfatizó la FDA en un comunicado de prensa. Los pacientes no deben dejar de tomar el fármaco sin hablar primero con su proveedor de atención de la salud.

Antes de recetar canagliflozina a los pacientes, los médicos deben tener en cuenta los factores que podrían predisponerlos a la necesidad de amputaciones, como los antecedentes de una amputación anterior, la enfermedad vascular periférica, la neuropatía, y las úlceras diabéticas en los pies, planteó la FDA. Además, los médicos deben monitorizar esas señales y síntomas en los pacientes que tomen canagliflozina, y terminar el tratamiento con la canagliflozina si se producen esas complicaciones.

En una declaración, Janssen Pharmaceuticals, fabricante de canagliflozina, dijo que la compañía ya había compartido los hallazgos sobre el riesgo de amputación con los profesionales médicos antes de esta advertencia. "Aunque la incidencia fue baja, la mayor incidencia de amputación en todos los

tratamientos se observó en los pacientes con amputaciones anteriores", dijo Janssen. "En Janssen, nuestra mayor prioridad es la seguridad de los pacientes. Estamos trabajando con la FDA para incluir esta información en la información de las recetas de la canagliflozina".

Docetaxel puede causar enterocolitis que puede ser fatal

Cimun, 17 de abril de 2017

http://cimuncol.blogspot.com.es/2017/04/docetaxel-causa-enterocolitis-que-puede.html?utm_source=feedburner&utm_medium=email&utm_campaign=Feed:+NoticiasCimun+%25

La Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos Francesa junto al Instituto Nacional de Cáncer de Francia, el 17 de Febrero de 2017, recomendaron evitar el uso de docetaxel en pacientes con cáncer de seno localizados y operables porque en mujeres entre 46 y 73 años con cáncer de mamá puede causar enterocolitis que puede ser fatal [1].

Docetaxel es un fármaco antineoplásico alcaloide vegetal y antimicrotubular, que puede utilizarse -entre otros- en el tratamiento de cáncer de mama, de pulmón no microcítico, de estómago avanzado, próstata metastásico [2].

La enterocolitis neutropénica es una complicación potencialmente letal que ocurre en pacientes inmunosuprimidos. La enterocolitis es secundaria al tratamiento con altas dosis de algunos agentes antineoplásicos, se caracteriza por dolor abdominal y fiebre, neutropenia y aumento del grosor de la pared intestinal del colón [3-5].

En Colombia, según el Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), se comercializan ocho productos con registro sanitario vigente, cuyas indicaciones principales son las mencionadas en el párrafo anterior [6].

La recomendación de la agencia francesa es evitar docetaxel en pacientes con cáncer de seno localizados operables y usar otros tratamientos alternativos (paclitaxel) [1]. Se recomienda a los pacientes informar al médico cualquier manifestación de dolor abdominal, distensión o aumento del tamaño del abdomen, diarrea con o sin sangre con el uso docetaxel. El médico tratante debe informar al paciente sobre estas posibles manifestaciones.

Para más información sobre esta alerta, siga este <http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Docetaxel-cas-d-enterocolites-d-issue-fatale-information-aux-professionnels-de-sante>

Bibliografía

1. Institut National du Cancer. Docétaxel - cas d'entéocolites d'issue fatale: information aux professionnels de santé. [Internet]. [Fecha de consulta: 10 de Marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Docetaxel-cas-d-enterocolites-d-issue-fatale-information-aux-professionnels-de-sante>
2. Drugs.Com. Docetaxel [Internet]. [Fecha de consulta: 10 de Marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.drugs.com/search.php?searchterm=docetaxel>
3. Ocaña A, Gonzalez M, Gómez A, Cruz JJ. Neutropenia and enterocolitis with docetaxel treatment. *Clinical & Translational Oncology*. 2005;7(2):95

4. Medscape. Fatal Neutropenic Enterocolitis With Docetaxel in France [Internet]. [Fecha de consulta: 10 de Marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/876014>
5. Carrion AF, Hosein PJ, Cooper EM, Lopez G, Pelaez L, Rocha-Lima CM. Severe colitis associated with docetaxel use: A report of four cases. *World Journal Gastrointestinal Oncology*. 2010;2(10):390-394.

Eluxadolina. **La FDA alerta de pancreatitis seria con el uso de eluxadolina (Viberzi)** (*Food and Drug Administration warns of serious pancreatitis with use of eluxadoline -Viberzi*) *Worst Pills Best Pills Newsletter*, mayo de 2017
Traducido por Salud y Fármacos

Esta es una alerta importante para los pacientes que está tomando eluxadolina (Viberzi), un medicamento aprobado para el tratamiento del síndrome de colon irritable cuyo principal síntoma es la diarrea (IBS-D). El Public Citizen's Health Research Group ha clasificado este medicamento dentro del grupo de los que No Debe Usar.

La FDA alertó el 15 de marzo de 2017 sobre el riesgo de pancreatitis grave (inflamación del páncreas) en pacientes que toman eluxadolina, lo que lleva a la hospitalización del paciente o incluso su muerte [1]. La alerta surgió después de que la FDA recibiera 120 informes entre mayo de 2015, fecha en que se aprobó eluxadolina, y febrero de 2017. Al menos 48 de estos casos ocurrieron con solo una o dos dosis de eluxadolina; en 76 de los casos hubo necesidad de hospitalización y dos pacientes fallecieron. Uno de los dos pacientes murió en los tres primeros días de haber recibido la primera dosis de eluxadolina.

La agencia ha pedido que no se utilice eluxadolina en pacientes sin vesícula biliar, así como en pacientes que tengan: bloqueo vesicular, pancreatitis, problemas hepáticos graves, estreñimiento crónico o severo, obstrucción intestinal o problemas de abuso de alcohol (esto se refiere a la ingestión de más de tres bebidas alcohólicas por día).

Lo que Usted Puede Hacer

No use eluxadolina. Hable con su médico sobre la posibilidad de utilizar un tratamiento alternativo si usted tiene IBS-D, esto incluye dieta para evitar alimentos que empeoran sus síntomas, comer lentamente, no comer en exceso, no tomar bebidas carbonatadas y comenzar un régimen saludable de ejercicios.

Referencia

1. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA warns about increased risk of serious pancreatitis with irritable bowel drug Viberzi (eluxadoline) in patients without a gallbladder. March 15, 2017. <https://www.fda.gov/Drugs/Drug-Safety/ucm546154.htm>. Accessed March 17, 2017.

Flutamida: casos graves de hepatotoxicidad asociados al uso fuera de las condiciones autorizadas

AEMPS, 23 de abril de 2017

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/Ni-MUH_FV_03-2017-flutamida.htm

- A pesar de que la única indicación autorizada para flutamida es el carcinoma de próstata, se ha constatado que existe un uso

fuera de indicación en mujeres para tratar cuadros de hirsutismo y alopecia androgenética, así como casos de acné y seborrea. No obstante, no es posible, establecer con exactitud el nivel de uso de este producto en mujeres al margen de las condiciones autorizadas.

- La mayoría de los casos de daño hepático asociados a la administración de flutamida se describen en pacientes varones con cáncer prostático. Sin embargo, se han identificado casos en mujeres a las que se les prescribió flutamida para el tratamiento de alguno de los cuadros clínicos citados anteriormente.
- Entre las alteraciones hepáticas notificadas en estas mujeres, se encuentran casos muy graves que llegaron a requerir trasplante hepático e incluso ocasionaron la muerte de la paciente:
 - En España se han notificado hasta la fecha un total de 10 casos de trastornos hepáticos asociados al uso de flutamida en mujeres, ocho de ellos considerados graves. Las reacciones adversas notificadas fueron hepatitis, hepatitis colestásica, esteatosis hepática y elevación de enzimas hepáticas. La indicación para la cual se administró flutamida fue hirsutismo, acné y alopecia androgenética. Ocho de las pacientes se recuperaron mientras que dos requirieron trasplante hepático. Una de las pacientes trasplantadas falleció posteriormente.
 - La información de las bases de datos EudraVigilance y Vigibase indica que se han notificado casos de características similares tanto en países europeos como fuera de Europa.
 - Diversas publicaciones científicas documentan casos de daño hepático grave asociado al uso de flutamida en mujeres fuera de las condiciones autorizadas.
- Si bien el daño hepático es un riesgo conocido para flutamida y está recogido en la ficha técnica y prospecto de los medicamentos autorizados con este principio activo a dosis de 250 miligramos cada 8 horas, los casos procedentes de la notificación espontánea indican que también existe riesgo de lesión hepática grave a dosis más bajas utilizadas en mujeres para indicaciones no autorizadas.
- El mecanismo por el cual flutamida produce daño hepático no está totalmente establecido.

En base a las conclusiones del CSMH, la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios que la única indicación autorizada para flutamida es el carcinoma de próstata y que no debe utilizarse en mujeres para el tratamiento de patologías como la seborrea, hirsutismo, acné y alopecia androgenética.

Para más información ver el enlace que aparece en el encabezado.

Interferón. Posibles riesgos del tratamiento para la esclerosis múltiple (*Potential risks of common MS treatment*)

Science Daily, 15 de mayo de 2017

<https://www.sciencedaily.com/releases/2017/05/170515122201.htm>

Traducido por Salud y Fármacos

Los investigadores de la Universidad de British Columbia (UBC), en uno de los estudios más completos hasta la fecha, han

identificado posibles reacciones adversas asociadas a un fármaco de uso frecuente en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

El estudio tuvo como objetivo identificar posibles eventos adversos relacionados con el uso de interferón beta para la esclerosis múltiple recurrente-remitente e involucró el análisis de las historias clínicas de más de 2.000 personas con esclerosis múltiple tratadas entre 1995 y 2008.

"Una vez se comercializa un medicamento, hay muy pocas maneras de monitorear sistemáticamente los eventos adversos", dijo Helen Tremlett, autora principal del estudio y profesora del departamento de medicina del Centro Djavad Mowafaghian para la Salud del Cerebro. "Los ensayos clínicos no pueden identificar todos los efectos adversos de un tratamiento farmacológico, en parte debido al pequeño tamaño de su muestra y a que los períodos de seguimiento son relativamente cortos".

El estudio encontró que los pacientes con esclerosis múltiple tratados con interferón beta tenían un mayor riesgo de eventos adversos como accidentes cerebrovasculares, migrañas y depresión, así como anomalías en la sangre.

"Generalmente se considera que los interferones beta tienen un perfil de seguridad favorable, especialmente en comparación con las nuevas terapias para la esclerosis múltiple. Y eso sigue siendo verdad, nuestro estudio no cambia eso", dijo Tremlett, Catedrática de Investigación en Neuroepidemiología. "Sin embargo, muy pocos estudios han evaluado de manera exhaustiva y cuantitativa su seguridad en la práctica clínica del mundo real". Nuestros hallazgos complementan y amplían observaciones previas".

Los investigadores encontraron que había un riesgo 1,8 veces mayor de accidente cerebrovascular, 1,6 veces mayor de migraña y 1,3 veces mayor de depresión y anomalías en la sangre. Los investigadores hacen hincapié en que ni los pacientes y ni los médicos deben cambiar los planes de tratamiento. El estudio se basa en datos a nivel poblacional y el riesgo para los pacientes varía mucho según factores individuales.

Tremlett espera que su estudio detone más investigación que lleve a identificar biomarcadores para ayudar a identificar a los pacientes que están en mayor riesgo de sufrir un evento adverso.

"Otros avances podrían permitir identificar, a través de la medicina personalizada o de precisión, a los pacientes que están en mayor riesgo de presentar una reacción adversa. Esto podría orientar la discusión sobre las opciones de tratamiento teniendo en cuenta los factores individuales", dijo.

"Es importante que los pacientes con esclerosis múltiple sospien continuamente los beneficios y riesgos de la terapia e identifiquen estrategias de apoyo, como la dieta y el ejercicio, que podrían optimizar su salud cerebral", dijo el Dr. Anthony Traboulsee, coautor del estudio, profesor asociado de neurología y director de la Clínica de Esclerosis Múltiple en UBC.

Además de los efectos negativos, Tremlett y sus colegas identificaron una relación positiva. Encontraron un riesgo reducido de bronquitis e infecciones respiratorias altas al consumir interferón beta durante más de dos años. Estas

infecciones pueden ser frecuentes y problemáticas en personas con esclerosis múltiple.

Referencia:

Hilda J.I. de Jong, Elaine Kingwell, Afsaneh Shirani, Jan Willem Cohen Tervaert, Raymond Hupperts, Yinshan Zhao, Feng Zhu, Charity Evans, Mía L. van der Kop, Anthony Traboulsee, Paul Gustafson, John Petkau, Ruth Ann Marrie, Helen Tremlett. Evaluating the safety of β -interferons in MS. *Neurology*, 2017; 10.1212/WNL.0000000000004037 DOI: 10.1212/WNL.0000000000004037

Metilfenidato. Según un estudio, consumir Ritalin sin receta médica se asocia a efectos adversos. (*Nonprescription use of Ritalin linked to adverse side effects, study finds*)

Science Daily, 15 de mayo de 2017

<https://www.sciencedaily.com/releases/2017/05/170515154802.htm>

Traducido por Salud y Fármacos

Una investigación reciente realizada por el Instituto de Investigación de Adicciones de la Universidad de Buffalo (RIA de UB) exploró los posibles efectos secundarios del estimulante Ritalin y detectó cambios químicos en el cerebro de las personas sin trastorno de atención por hiperactividad (TDAH) que se asocian a comportamientos de riesgo, la interrupción del sueño y otros efectos no deseados.

El consumo de Ritalin, el nombre de marca para el metilfenidato (un estimulante del sistema nervioso central utilizado en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad) es un problema creciente entre los estudiantes universitarios que lo usan sin receta como "potenciador del estudio". El fármaco funciona aumentando la concentración de ciertos neurotransmisores en el cerebro que controlan el razonamiento, la resolución de problemas y otros comportamientos.

"Aunque la eficacia del Ritalin en el tratamiento del TDAH está bien documentada, pocos estudios han examinado el efecto del fármaco cuando se consume 'ilícitamente', sin que haya sido prescrito", dice Panayotis (Peter) Thanos, PhD, investigador científico de RIA. "Queríamos explorar los efectos de esta droga estimulante sobre el cerebro, el comportamiento y el desarrollo de los sujetos que no padecen TDAH".

Estudios recientes establecen que la tasa de uso de drogas estimulantes (Ritalin y anfetaminas como Adderall y Dexedrine) sin prescripción entre los estudiantes universitarios es de entre 14 y 38%, dependiendo del tipo de universidad y la edad del estudiante. La creencia común es que estos medicamentos pueden ayudar a los estudiantes a centrarse y concentrarse mientras estudian y a desempeñarse mejor en los exámenes. Alarmantemente, estas drogas están encontrando la forma de llegar también a las escuelas secundarias, por las mismas razones.

El equipo de Thanos, que incluía a muchos estudiantes de la UB que ellos mismos tutelan, examinó los cambios en el cerebro de las ratas que recibieron dosis regulares de metilfenidato durante lo que sería equivalente a la adolescencia en los seres humanos, un periodo importante para el crecimiento y desarrollo cerebral.

"Vimos cambios en la química del cerebro parecidos a los que afectan las vías por las que uno se siente recompensado, las que controlan la actividad locomotora y otros comportamientos, así como efectos sobre el peso corporal", dice Thanos. "Estos cambios en la química del cerebro se asociaron con situaciones conflictivas como los comportamientos de riesgo, interrupciones en el ciclo de sueño / vigilia y pérdida de peso problemática, así como en un aumento de la actividad y pérdida de la ansiedad y efectos antidepresivos".

Otras investigaciones indicaron que las mujeres eran más sensibles que los hombres a los efectos del metilfenidato en el comportamiento.

Thanos espera que al estudiar los efectos del metilfenidato en aquellos sin TDAH se pueda entender mejor cómo funciona el fármaco en el cerebro y como afecta el comportamiento, y puede ayudar a los investigadores a comprender el impacto de la droga en los jóvenes a lo largo de su desarrollo.

"Entender mejor los efectos del metilfenidato también es importante porque las personas con TDAH muestran un mayor riesgo de ser diagnosticadas con un problema de dependencia de drogas", dice Thanos. "Además, este estudio destaca los posibles riesgos a largo plazo que toman los estudiantes universitarios cuando deciden utilizar Ritalin para dar un rápido impulso a su capacidad de estudio".

Referencia:

Lisa S. Robison, Mala Ananth, Michael Hadjiargyrou, David E. Komatsu, Panayotis K. Thanos. Chronic oral methylphenidate treatment reversibly increases striatal dopamine transporter and dopamine type 1 receptor binding in rats. *Journal of Neural Transmission*, 2017; 124 (5): 655 DOI: 10.1007/s00702-017-1680-4

Pseudoefedrina: colitis isquémica

Rev Prescrire, 2016; 36 (396): 746

Traducido por Salud y Fármacos

No usar descongestionantes nasales

A comienzos de 2016, el Ministerio de Salud de Canadá emitió un aviso sobre el riesgo de colitis isquémica asociado con el fármaco pseudoefedrina, un vasoconstrictor simpaticomimético empleado como descongestionante nasal [1,2]. El análisis del Ministerio, a raíz de un caso publicado en 2014, identificó 24 informes en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS, así como 9 casos publicados.

El caso clínico de 2014 tuvo lugar en una mujer de 49 años sin otros problemas de salud que fue hospitalizada 12 horas después de presentar dolor abdominal y deposiciones melénicas [3]. No había nada en su historial que pudiera justificar estos síntomas, como viajes recientes, uso de antibióticos, fiebre, ingesta de alimentos inusuales, síntomas similares en el pasado, casos similares en su familia, enfermedad del colon, ejercicio vigoroso, hábito tabáquico, consumo excesivo de alcohol o uso de drogas ilícitas. Los síntomas persistieron durante 48 horas. La colonoscopia reveló una mucosa eritematosa, edematizada e irregular del colon descendente y sigma, con presencia de exudado fibrinopurulento, sugestivo de isquemia del colon. La única causa potencial identificada fue el uso de pseudoefedrina

120 mg oral dos veces al día para la rinitis alérgica. La última dosis se administró 12 horas antes del comienzo de los síntomas [3]. Los trastornos se resolvieron en unos pocos días.

Los vasoconstrictores simpaticomiméticos pueden producir efectos adversos neurológicos y cardiovasculares, incluyendo crisis hipertensiva, ictus y arritmia. Se han notificado algunos casos de isquemia de colon localizada [2-4].

Pseudoefedrina y otros vasoconstrictores simpaticomiméticos están autorizados en Francia para su administración por vía oral o nasal, en monoterapia o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento de los síntomas del resfriado común o la rinitis alérgica: efedrina, nafazolina, oximetazolina, fenilefrina (m-sinefrina) y tuaminoheptano. En Francia, las formas orales están disponibles sin receta médica y a menudo se promueven a través de los medios de comunicación masiva al público general, que trivializa su uso.

En la práctica. No hay justificación para utilizar fármacos capaces de provocar eventos isquémicos, con consecuencias potencialmente graves o incluso mortales, únicamente para aliviar algunos síntomas transitorios y sin complicaciones del resfriado común. Simplemente, estos fármacos nunca deberían emplearse.

Referencias seleccionadas procedentes de la búsqueda bibliográfica de Prescrire.

1. Health Canada "Summary safety review Over-the-counter products containing pseudoephedrine - Assessing the potential risk of inflammation and injury of the large intestine due to insufficient blood supply (ischemic colitis)" 24 de febrero de 2016: 2 páginas.
2. Prescrire Rédaction "16-1-2 Patients sous vasoconstricteur décongestionnant" *Rev Prescrire* 2016; 36 (386 suppl. Interactions médicamenteuses).
3. Sherid M et al. "Pseudoephedrine-induced ischemic colitis: case report and literature review" *J Digest Dis* 2014; 15: 276-280.
4. Prescrire Editorial Staff "Ischaemic colitis on pseudoephedrine" *Prescrire Int* 2001; 10 (54): 117.

Selexipag (Upravi): contraindicado el uso concomitante con inhibidores potentes de citocromo P450 2C8 (p.ej. gemfibrozilo)

AEMPS, 14 de junio de 2016

<https://sinaem4.aemps.es/listas/anonimoLista.do?metodo=cargarMensajeLista&mensID=6702&CListId=56>

Tras la revisión de los datos disponibles, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios:

- Se contraindica el uso concomitante de Upravi (selexipag) con inhibidores potentes del citocromo P450 2C8 (CYP2C8) (p.ej., gemfibrozilo), ya que los datos indican que puede aumentar 11 veces la exposición al metabolito activo de selexipag, incrementando el riesgo de reacciones adversas.
- Se debe considerar un ajuste de la dosis de selexipag cuando se administra junto con un inhibidor moderado del CYP2C8 (p.ej., clopidogrel, deferasirox, teriflunomida) o se suspende la administración de este último.

Una nueva investigación relaciona la testosterona a un riesgo peligrosos de coágulos de sangre (New Research Links Testosterone to Risk of Dangerous Blood Clots)

Worst Pills Best Pills Newsletter abril de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

Uno de los muchos peligros que se han documentado en relación a los productos a base de testosterona (ver cuadro) es el incremento en la formación de coágulos venosos, especialmente en las venas grandes de las piernas. Estos coágulos pueden desprenderse y viajar hacia los pulmones causando allí bloqueo venoso, el cual puede ser mortal. A este conjunto de eventos se les llama tromboembolismos venosos.

Productos de testosterona disponibles en USA*

**Todos esos productos son de Uso Limitado.*

En 2014, la FDA exigió a los fabricantes de todos los productos aprobados de testosterona que incluyeran una advertencia general en su etiqueta indicando el riesgo de desarrollar trombosis venosa [1]. La advertencia dice que ha habido informes de trombosis venosa en pacientes que han usado productos de testosterona y que los medicamentos deberían discontinuarse en pacientes con sospecha de poder presentar dichos efectos adversos [2].

Desde el requerimiento de la FDA en 2014, los estudios que han evaluado los riesgos de trombosis venosa por el uso de testosterona, han presentado resultados contradictorios. Un estudio analizó los datos de tres pequeños ensayos clínicos aleatorios sobre la testosterona y encontró un riesgo casi seis veces mayor de trombosis venosa en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con testosterona comparado con los controles [3]. Esto contrasta con dos estudios observacionales en pacientes que usan testosterona en los que no encontraron un incremento en el riesgo [4, 5]. Lo más importante que se debe tener en cuenta es que ninguno de estos estudios observacionales evaluó el tiempo ni la duración del uso de la testosterona, lo cual pudiera haber enmascarado un aumento del riesgo de trombosis venosa inmediatamente después de comenzar el tratamiento [6].

En un estudio observacional bien diseñado que publicó el British Medical Journal (BMJ) en noviembre de 2016, y que es el primero donde se analiza el efecto del momento en que se inicia el tratamiento con testosterona y su duración y lo relaciona con el riesgo de trombosis venosa, se demostró que los pacientes que usan testosterona tienen un incremento significativo en el riesgo de padecer trombosis venosa en los primeros seis meses de terapia, aunque este riesgo disminuyó después.

El estudio del BMJ [7]

Investigadores utilizaron una base de datos electrónica en la cual están disponibles los archivos médicos y farmacéuticos de más de 98% de las personas que viven en el Reino Unido. Allí identificaron a todos los hombres entre los 20 y 89 años. De un total de 2,9 millones de hombres, a 19.246 se les había diagnosticado trombosis venosa durante el periodo del estudio (enero de 2001 a mayo de 2013). De estos 44% tenía diagnóstico de trombosis venosas y 56% coágulos en los pulmones.

Posteriormente compararon los 19.246 pacientes con más de 900.000 pacientes control que no habían sido diagnosticados con trombosis venosa. Estos pacientes control tenían características parecidas a los pacientes con diagnóstico de trombosis venosa en

relación a la edad, condiciones médicas de base y numerosos factores que aumentan el riesgo de tromboembolismo. Una vez identificados, se evaluó el uso de testosterona en ambos grupos de pacientes, teniendo en cuenta la duración del tratamiento y la justificación para usarla.

Se encontró que el uso de testosterona está asociado a un incremento en el riesgo de trombosis venosa de un 25% en comparación con el grupo que no usa testosterona, pero este hallazgo no

fue estadísticamente significativo. El periodo de más alto riesgo se presentó durante los seis meses siguientes a la prescripción, donde el incremento de 63% de riesgo de trombosis venosa fue estadísticamente significativo, comparado con los pacientes que no usaron testosterona. Esto quiere decir que hay aproximadamente 10 casos adicionales de trombosis venosa por cada 10.000 pacientes tratados con testosterona por año.

Presentaciones de testosterona	Nombres de marca
Tabletas bucales que se aplican en la encía superior	Striant
Pellets implantados	Testopel
Inyectables	Aveed, Delatestryl, Depo-Testosterone, Testosterone Cypionate, Testosterone Enanthate
Por vía nasal	Natesto
Parche transdérmico	Androderm
Gel transdérmico	Androgel, Fortesta, Testim, Testosterone, Vogelxo
Solución transdérmica	Axiron
Metiltestosterona	
Tabletas orales	Android 25, Methyltestosterone, Testred

Un modelo matemático sirvió para estimar que el riesgo de trombosis venosa en pacientes con tratamiento con testosterona alcanzó su máximo pico a los tres meses de iniciado y luego disminuyó gradualmente, llegando al nivel previo al tratamiento en los siguientes dos años.

Cabe anotar que un estudio similar en 2014 encontró que había un incremento de ataques cardíacos durante los primeros meses del inicio de la terapia con testosterona [8].

No se conoce el mecanismo exacto por el cual los medicamentos con testosterona incrementan el riesgo de trombosis venosa y los ataques cardíacos. Sin embargo el tratamiento con testosterona ha demostrado incrementar el número de eritrocitos [9, 10], la viscosidad de la sangre [11] y la adhesividad plaquetaria [12], lo cual puede predisponer a los pacientes a padecer de tromboembolismo venoso y ataque cardíaco.

Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA adding general warning to testosterone products about potential for venous blood clots. June 19, 2014. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm401746.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery. Accessed January 15, 2017.
2. AbbVie. Label: ANDROGEL (testosterone gel). October 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=8677ba5b-8374-46cb-854c-403972e9ddf3&type=pdf&name=8677ba5b-8374-46cb-854c-403972e9ddf3>. Accessed January 15, 2017.
3. Xu L, Schooling CM. Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: The role of genes and environment: Comment. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):884-886.
4. Sharma R, Oni OA, Chen G, et al. Association between testosterone replacement therapy and the incidence of DVT and pulmonary embolism: A retrospective cohort study of the Veterans Administration Database. *Chest*. 2016;150(3):563-571.
5. Baillargeon J, Urban RJ, Morgentaler A, et al. Risk of venous thromboembolism in men receiving testosterone therapy. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(8):1038-1045.

6. Martinez C, Suissa S, Rietbrock S, et al. Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: Population based case-control study. *BMJ*. 2016 Nov 30;355:i5968.
7. *Ibid*.
8. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risks of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS ONE* 9(1): e85805.
9. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):256-2575.
10. AbbVie. Label: ANDROGEL (Testosterone gel). October 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=8677ba5b-8374-46cb-854c-403972e9ddf3&type=pdf&name=8677ba5b-8374-46cb-854c-403972e9ddf3>. Accessed January 15, 2017.
11. Panin LE, Mokrushnikov PV, Kunitsyn VG, Zaitsev BN. Interaction mechanism of anabolic steroid hormones with structural components of erythrocyte membranes. *J Phys Chem B*. 2011;115(50):14969-14979.
12. Ajayi AA, Mathur R, Halushka PV. Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses. *Circulation*. 1995;91(11):2742-2747.

Valproato. El medicamento contra la epilepsia de Sanofi se asocia a 4.100 casos de defectos de nacimiento (Sanofi epilepsy drug is linked to up 4,100 cases of birth defects)

Ed Silverman
Statnews, 20 de abril de 2017
Traducido por Salud y Fármacos

Hasta 4,100 niños nacieron con defectos congénitos importantes porque sus madres consumieron el medicamento de Sanofi para tratar su epilepsia o trastorno bipolar, según un informe de la ANSM, la Agencia Francesa de Seguridad de los Medicamentos y Productos Sanitarios.

Entre 1967 y 2016, entre 2,150 y 4,100 niños nacieron con al menos un defecto congénito mayor tras haber estado expuestos al valproato, conocido como Depakote para el tratamiento del trastorno bipolar y Depakine para el tratamiento de la epilepsia.

Durante ese tiempo, entre 64.100 y 100.000 embarazos estuvieron expuestos a este medicamento en Francia.

En su informe preliminar, el regulador encontró que el riesgo de malformaciones congénitas mayores, en comparación con la población general, era cuatro veces mayor en los niños nacidos de una mujer que tomó el medicamento contra la epilepsia y dos veces más alto entre los hijos de las mujeres que lo recibieron para tratar el trastorno bipolar. ¿Por qué la discrepancia? La adhesión del paciente es probablemente peor entre los que sufren de epilepsia, sugirió la ANSM.

"El estudio confirma la naturaleza altamente teratogénica del valproato", dijo Mahmoud Zureik, director científico de la ANSM y coautor del informe, a la agencia de noticias Agence France Presse. "La cifra de unas 3.000 malformaciones graves es muy alta".

El verano pasado, la prensa francesa informó que miles de mujeres embarazadas habían tomado el medicamento, a pesar de sus riesgos. A principios de 2016, una portavoz de Sanofi dijo a Reuters que el fabricante era consciente del riesgo de defectos de nacimiento desde la década de 1980, y que se había incluido en la documentación.

Unos 3.800 niños han sido afectados, según la Asociación para el Apoyo de Padres con Síndrome Anti Convulsivo, o APESAC. "El número de víctimas es potencialmente enorme", dijo el presidente de APESAC, Martin Marine, a la AFP. Según su sitio web, la organización ha presentado una demanda contra Sanofi.

Una portavoz de Sanofi nos envió una comunicación que decía que la compañía era "consciente de la dolorosa situación que enfrentan las familias con niños con trastornos que pueden estar relacionados con el antiepiléptico que su madre consumió durante el embarazo".

"A medida que el conocimiento científico fue mejorado en relación a los riesgos asociados con el uso de valproato sódico, particularmente durante el embarazo, Sanofi fue completamente transparente con las autoridades sanitarias e inició la actualización de la información para médicos y pacientes sobre el producto".

En un informe publicado en febrero de 2016, la agencia francesa de inspección de asuntos sociales, conocida como IGAS, criticó la lenta respuesta de las autoridades sanitarias francesas y de Sanofi en relación a estos riesgos, informó Reuters el año pasado.

La portavoz de Sanofi agregó que, durante un período de estudio, entre 2011 y 2015, se proporcionó información a los médicos y pacientes indicando que el fármaco no estaba recomendado durante el embarazo por el riesgo de defectos de nacimiento. La empresa también sostuvo que el número de casos era una "extrapolación" y ANSM indicó que las cifras se basan en "suposiciones no verificables y deben ser interpretadas con precaución".

En EE UU, la FDA había emitido comunicaciones de seguridad sobre posibles riesgos de defectos congénitos en 2011 y 2013.

Otros temas de Farmacovigilancia

Eventos de seguridad que surgieron tras la comercialización de productos aprobados por la FDA entre 2001 y 2010
(*Postmarket safety events among novel therapeutics approved by the US Food and Drug Administration between 2001 and 2010*)
Nicholas S. Downing, MD1; Nilay D. Shah, PhD2; Jenerius A. Aminawung, MD, MPH3; et al Alison M. Pease, BS4; Jean-David Zeitoun, MD, MHPM5,6; Harlan M. Krumholz, MD, SM7,8,9,10; Joseph S. Ross, MD, MHS3,8,9,10
JAMA. 2017;317(18):1854-1863. doi:10.1001/jama.2017.5150
http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2625319?utm_source=undefined&utm_campaign=content-shareicons&utm_content=article_engagement&utm_medium=social&utm_term=050917#.WR1e_o-hRW4.email
Traducido por Salud y Fármacos

Puntos clave

Pregunta ¿Las características de los nuevos productos terapéuticos que se conocen al ser aprobados por la FDA se asocian a los eventos de seguridad que surgen durante el periodo de postcomercialización, incluyendo su retiro del mercado, advertencias en recuadro, y comunicaciones de seguridad?

Resultados. Entre 222 nuevos fármacos aprobados por la FDA entre 2001 y 2010, 71 (32,0%) se vieron afectados por un evento de seguridad post-comercialización. Los eventos de seguridad post comercialización fueron más frecuentes entre los productos biológicos, los productos terapéuticos indicados para el

tratamiento de enfermedades psiquiátricas, los que recibieron aprobación acelerada y los que se aprobaron en una fecha cercana al plazo reglamentario.

Significado. Los eventos de seguridad post-comercialización son frecuentes después de haber recibido la aprobación de la FDA, destacando la importancia del monitoreo continuo de la seguridad de la nueva terapia a lo largo de su ciclo de vida.

Resumen

Importancia: Los eventos de seguridad post-comercialización de los nuevos productos farmacéuticos y biológicos ocurren cuando se identifican nuevos riesgos de seguridad después de la aprobación reglamentaria inicial de estos productos terapéuticos. Estos eventos de seguridad pueden cambiar la forma en que se usan las nuevas terapias en la práctica clínica e informar la toma de decisiones del paciente y del clínico.

Objetivos: Caracterizar la frecuencia de los eventos de seguridad post-comercialización entre los nuevos productos terapéuticos aprobados por la FDA y examinar si las características terapéuticas conocidas en el momento de su aprobación se asocian a un mayor riesgo.

Diseño y configuración: Estudio de cohorte de todas las terapias nuevas aprobadas por la FDA entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2010, a las que se dió seguimiento hasta el 28 de

febrero de 2017.

Exposiciones: Características terapéuticas conocidas en el momento de la aprobación por la FDA, incluyendo la clase de fármaco, área terapéutica, revisión prioritaria, aprobación acelerada, estatus de huérfano, aprobación cercana al plazo reglamentario y tiempo de revisión reglamentaria.

Principales medidas de resultados: Una medida compuesta de (1) retiros del mercado por problemas de seguridad, (2) la determinación por parte de la FDA, durante el periodo de post-comercialización, de que se deben añadir advertencias de recuadro en la etiqueta, y (3) la emisión de comunicaciones de seguridad de la FDA.

Resultados: Entre 2001 y 2010, la FDA aprobó 222 nuevas terapias (183 productos farmacéuticos y 39 productos biológicos). Hubo 123 nuevos eventos de seguridad post-comercialización (3 retiradas del mercado, 61 advertencias de recuadro y 59 comunicaciones de seguridad) durante un periodo medio de seguimiento de 11,7 años (intervalo intercuartílico [IQR], 8,7-13,8 años), afectando a 71 (32,0%) de las nuevas terapias. La mediana del tiempo transcurrido entre la aprobación y el primer evento de seguridad post comercialización fue de 4,2 años (IQR, 2,5-6,0 años), y la proporción de nuevos fármacos afectados por un evento de seguridad post comercialización a los 10 años fue del 30,8% (95% IC, 25,1%-37,5%). En el análisis multivariable, los eventos de seguridad post comercialización fueron estadísticamente más frecuentes entre los biológicos (TIR = 1,93; IC del 95%: 1,06-3,52; P = 0,03), terapias indicadas para el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica (IRR = 3,78 (IC = 95%, 1,15-4,21; P = 0,02), y aquellos que se aprobaron cerca de la fecha límite (IRR = 1,90, IC del 95%, 1,19 - 3,05; P = 0,008); estadísticamente, los eventos fueron significativamente menos frecuentes entre aquellos con tiempos de revisión regulatoria inferiores a 200 días (IRR = 0,46, IC del 95%, 0,24-0,87, P = 0,02).

Conclusiones y relevancia: Entre los 222 nuevos fármacos aprobados por la FDA entre 2001 y 2010, el 32% fueron afectados por un evento de seguridad post comercialización. Los productos biológicos, las terapias psiquiátricas y la aprobación acelerada y cercana a la fecha límite reglamentaria se asociaron de forma estadísticamente significativa con tasas más altas de eventos de seguridad, destacando la necesidad de monitoreo continuo de la seguridad de nuevos fármacos a lo largo de su ciclo de vida.

8,6 millones de pacientes de la Unión Europea son ingresados cada año por medicarse mal

La Vanguardia, 6 de junio de 2017

<http://www.lavanguardia.com/vida/20170606/423227948973/86-millones-de-pacientes-de-la-ue-son-ingresados-cada-ano-por-medicarse-mal.html>

Un estudio desarrollado los dos últimos años por especialistas de diferentes países de la Unión Europea (UE), entre ellos Portugal, concluyó que alrededor de 8,6 millones de personas, la mayoría mayores de 65 años, son hospitalizadas de forma anual por medicarse mal.

La Universidad de Coimbra difundió hoy los resultados de esta iniciativa, denominada SIMPATHY y financiada con un millón de euros por el Programa Europeo de la Salud, desarrollado en España, Portugal, Alemania, Grecia, Italia, Polonia, Reino Unido y Suecia.

El objetivo fue analizar el control de la medicación en las personas mayores y, una vez obtenidas las conclusiones, los especialistas consideraron que es necesario desarrollar programas preventivos para evitar el mal uso del medicamento en personas mayores.

Joao Malva, investigador de la facultad de Farmacia de la Universidad de Coimbra (Portugal) que participó en este proyecto, explicó hoy a Efe que "es urgente la creación de un programa en el horizonte de 2030 para prevenir el uso no controlado de los medicamentos en personas mayores de 65 años".

Según el estudio, los únicos países con programas que fomentan las buenas prácticas de la medicación en mayores son Escocia, Irlanda y Suecia, por lo que alerta de que "es necesario" implantarlos en el resto.

Según el trabajo desarrollado, el 40% de las personas mayores de la UE que toma 5 ó más medicamentos no lo hace correctamente.

En este sentido, la investigación describe que la mitad de los ingresos hospitalarios por descontrol en la toma de los medicamentos habría sido evitable si hubiera existido un programa de prevención.

Para el medio centenar de investigadores que participaron en el proyecto, entre ellos algunos del Hospital Clínic de Barcelona (España), se trata de un problema social, por lo que es necesario la implantación de una revisión sistemática de los medicamentos que toman las personas mayores para una adecuada ingesta.

Según Malva, una mala medicación se produce por un descontrol de la prescripción médica o porque el paciente no sigue las indicaciones adecuadas.

Para Malva, los efectos secundarios de no medicarse bien acarrear numerosos problemas de salud, tales como la alteración de la presión arterial o del nivel de glucosa e, incluso, problemas psiquiátricos, entre otros muchos.

Como primera medida preventiva, esta red de especialistas confeccionó un manual de descarga gratuita, supervisado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y que está dirigido a médicos, enfermeros, farmacéuticos y políticos. EFE

Efectos adversos que llevan a los niños a las salas de emergencias (*Adverse drug events that bring kids to the emergency department*)

William T. Basco, Jr., MD, MS

Medscape, 23 de mayo de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

Consultas ambulatorias pediátricas por reacciones adversas a medicamentos

La mayor parte de la literatura y las iniciativas de seguridad relacionadas con los eventos adversos relacionados con medicamentos (ADE) son sobre las prescripciones a pacientes hospitalizados. Un estudio reciente [1] trató de describir los patrones y los medicamentos que contribuyen en ADEs que se resuelven en consultas ambulatorias. El estudio evaluó los datos de 2013-2014 del Proyecto Cooperativo de Vigilancia de Efectos Adversos de Medicamentos -Sistema Nacional Electrónico de Vigilancia de Lesiones - que recoge los ADEs de una muestra nacional estratificada de las salas de emergencia de los hospitales.

Se incluyeron en el estudio los medicamentos recetados y de venta libre, las vacunas, los suplementos nutricionales y vitaminas, y los productos homeopáticos. Para cada ADE se registró el mecanismo de la ADE, y los errores de dosificación, de intervalo entre las dosis, de ruta de administración, de administración incorrecta del fármaco, de ingestión o la reacción alérgica.

Entre todos los niños, los ADEs más frecuentes (37%) fueron un efecto supratrapéutico por consumir una dosis adecuada o una dosis excesiva; le siguieron en frecuencia las reacciones alérgicas (28%), las "otras" ADEs (26%) ocuparon el tercer lugar, y la ingestión sin supervisión de un fármaco (5%) fue sustancialmente menos común.

Una cuarta parte de las visitas a urgencias por una ADE resultó en una hospitalización. Entre los niños de 19 años o menos, los antibióticos se encontraban entre los fármacos que con mayor frecuencia se asociaban a una ADE, liderados por la amoxicilina en el 21,5% de los ADEs. La segunda categoría más común fueron las drogas psicoactivas. Dos sustancias representaron aproximadamente el 1% de los ADEs-metilfenidato y risperidona en la infancia. Las vacunas representaron el 19,5% de los ADEs para niños de 5 años o menos y el 3,7% de los ADE entre los de 6 a 19 años. Los analgésicos opioides representaron el 0,6% de los ADEs para niños de 5 años o menos y el 3% para los de 6 a 19 años.

Punto de vista

Las conclusiones de este informe, publicado a finales de 2016, son muy pertinentes para la práctica diaria. Los antibióticos son los fármacos que con mayor frecuencia se prescriben a los niños; y, como clase, contribuyeron a la mayor proporción de ADEs en este estudio. Para los niños menores de 6 años, las vacunas representaron una de cada cinco ADEs. Este estudio nos recuerda que es fácil perder de vista las complicaciones asociadas con estos fármacos de uso frecuente. Además, la contribución de los antipsicóticos a las tasas de ADE no puede ser exagerada y hace hincapié en la necesidad de monitorear de cerca a los niños a los que se prescriben estos fármacos. Por último, la ingestión involuntaria de drogas representó casi el 5% de los ADEs entre todos los niños, señalando la necesidad de recordar a los padres la importancia del almacenamiento seguro de los medicamentos.

Referencia

1. Shehab N; Lovegrove MC; Geller AI; Rose KO; Weidle NJ; Budnitz DS. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. JAMA. 2016; 316(20):2115-2125 (ISSN: 1538-3598)

En España, un informe alerta que la homeopatía "pone en riesgo la salud de los ciudadanos"

Mirada Profesional, 9 de junio de 2017

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?e=f42dbbacee442fdb01a96c8429834f&npag=3&id=1994>

Un trabajo de la Real Academia Nacional de Farmacia de España evaluó los tratamientos y medicamentos homeopáticos, y concluyó que "no hay argumentos científicos" para su uso. Pide al gobierno que replantee su política a esta práctica.

La Real Academia Nacional de Farmacia de España publicó esta semana un contundente informe sobre la eficacia de la homeopatía, donde explica que se han visto en la necesidad de elaborarlo y que su análisis "es científico". Quiere que sea de utilidad para "superar la confusión que se observa sobre la homeopatía". Una de las conclusiones es que considera que desde un punto de vista científico "no hay argumentos que apoyen la eficacia de los medicamentos homeopáticos y justifiquen su utilización clínica". Dice que este método terapéutico puede crear "falsas expectativas, sustituir a los tratamientos con eficacia demostrada, retrasar la consulta médica, etc., y pueden poner en riesgo la salud de los ciudadanos."

El informe explica que los estudios que hay hasta ahora dirigidos a demostrar la eficacia de la homeopatía son "de baja calidad" y las conclusiones "no tienen suficiente consistencia". Pone en entredicho la propia denominación de medicamento: "Las autoridades sanitarias deberán plantearse si los productos homeopáticos sin indicación deberían mantener la condición de medicamentos".

A lo largo de las 25 páginas, la Real Academia Nacional de Farmacia explica que se desconoce el "mecanismo de acción de los productos homeopáticos, no mantienen la relación dosis-respuesta y no hay pruebas científicas que justifiquen su utilización clínica".

Otra de las conclusiones a la que llega es que "existe un riesgo real de que los pacientes prefieran los tratamientos homeopáticos a aquellos tratamientos farmacológicos apoyados en la evidencia científica". Alerta de que esto puede tener "serias consecuencias para el paciente y un impacto negativo desde el punto de vista social y económico para el sistema público de salud". La Real Academia Nacional de Farmacia recuerda en distintas partes del informe que defiende una asistencia sanitaria basada en la evidencia científica.

Nota del Editor: El informe se encuentra disponible en:

<https://www.ranf.com/images/pdf/academicos/articulos/InformeHomeopatiaRANF.pdf>

España. Los pacientes crónicos se ven afectados por entre 1 y 3 errores de medicación en el ingreso

Jano, 28 de marzo de 2017

<http://www.jano.es/noticia-los-pacientes-cronicos-se-ven-27552>

Un estudio del Hospital de Bellvitge subraya que las

discrepancias de tratamiento durante las transiciones, lo que se conoce como errores de conciliación, son claves en los pacientes hospitalizados.

El Hospital Universitario de Bellvitge de Barcelona ha puesto en marcha un estudio que evalúa el programa de conciliación de la medicación en pacientes crónicos complejos, y que ha concluido que se producen entre 1 y 3 errores de medicación por paciente al ingreso en un hospital y al recibir el alta.

Para valorar la efectividad del protocolo de conciliación consensado por los 8 hospitales del Institut Català de Salut, se ha revisado la medicación prescrita y habitual del paciente después de una transición asistencial, con el objetivo de detectar y resolver posibles discrepancias.

Los errores de medicación son una importante causa de morbilidad, y las discrepancias de tratamiento durante las transiciones, conocidas como 'errores de conciliación', juegan un papel "preponderante" en los pacientes hospitalizados, en concreto, en aquellos pacientes crónicos complejos o con enfermedad crónica avanzada, según se ha evidenciado a partir del estudio.

Así, en cuanto al ingreso hospitalario, desde enero hasta octubre de 2015, se analizaron 688 pacientes (con una media de edad de 77 años) y se conciliaron 6.996 fármacos, detectándose diferencias de prescripción en 3.503 de ellos, de los que 605 (17%) se consideraron errores de conciliación, y mediante intervención farmacéutica se corrigieron 390 de las discrepancias (11%).

En el caso del alta hospitalaria, se conciliaron 1.902 fármacos durante febrero y octubre de 2015 -analizando a 178 pacientes-, de los cuales 526 (28%) presentaban diferencias entre informes clínicos, y de los que 523 (99,4%) fueron considerados errores de conciliación.

En esta línea, al ingreso hospitalario, la omisión (56% de los casos) y las dosis equivocadas (21%) fueron los errores de conciliación detectados como más frecuentes. Por su parte, la omisión (50%) y la prescripción incompleta (30%) fueron los errores más frecuentes al alta hospitalaria.

El estudio se presentará en el marco de la 20 edición del Congreso Nacional de Hospitales y Gestión Sanitaria, que tendrá lugar en Sevilla entre los días 29 y 31 de marzo, con el objetivo de abordar la cronicidad debido al contexto de envejecimiento progresivo de la población y pacientes pluripatológicos que viven cada vez más gracias al avance de la medicina.

El fallo de no advertir: cientos de personas mueren al tomar un medicamento para la artritis, pero nadie alertó a los pacientes (*Failure to warn: Hundreds died while taking an arthritis drug, but nobody alerted patients*) **Ver en Agencias Reguladoras y Poíticas, bajo Agencias Reguladoras de EE UU y Canadá**

Charles Piller
Statnews, 5 de junio de 2017
Traducido por Salud y Fármacos

La seguridad de los medicamentos una vez que salen al mercado: la opinión de la FDA (*Postmarket drug safety: The view from the FDA*) **Ver en Agencias Reguladoras y Poíticas, bajo Agencias Reguladoras de EE UU y Canadá**

Laurie E. Scudder, DNP, NP
Medscape, 19 de mayo de 2017
http://www.medscape.com/viewarticle/880216_1

Cómo la FDA aprobó un medicamento que cuesta US\$300.000 al año que sus propios expertos no creían que curaba (*How the FDA Approved a \$300,000-a-Year Drug Its Own Experts Didn't Believe Worked*) **Ver en Agencias Reguladoras y Poíticas, bajo Agencias Reguladoras de EE UU y Canadá**

Susan Pulliam y Brody Mullins
The Wall Street Journal, 18 de mayo 2017
Traducido por Salud y Fármacos

La EMA renueva su sistema de detección de reacciones adversas a medicamentos **Ver en Agencias Reguladoras y Poíticas, bajo Agencias Reguladoras de Europa**

Á. R.
El Global, 26 de mayo de 2017
<http://www.elglobal.net/politica-sanitaria/la-ema-renueva-su-sistema-de-deteccion-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-BG923614>

Nueva normativa de farmacovigilancia en México **Ver en Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras de América Latina**

Diario oficial de la Federación, 19 de julio de 2017
http://www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5490830

Prescripción

La OMS creó nuevas categorías de antibióticos en la mayor revisión de este listado de su historia **Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Organizaciones Internacionales**

Nación & Salud, 8 de junio de 2017
<http://www.nacionysalud.com/node/9426>

En su compromiso de luchar contra las superbacterias, la OMS trata de que algunos antibióticos se usen lo menos posible (*In bid to fight superbugs, WHO tries to keep certain antibiotics largely off the table*) **Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Organizaciones Internacionales**

Helen Branswell
Statnews, 6 de junio de 2017

<https://www.statnews.com/2017/06/06/who-antibiotics-breakdown/>

Traducido por Salud y Fármacos

¿Se ha de quitar el sintrom o la aspirina a todos los pacientes antes de una colonoscopia?

José Carlos Pérez Villarroja

El Blog de la Guía Terapéutica, 12 mayo de 2017

<https://guiaterapeutica.wordpress.com/2017/05/12/se-ha-de-quitar-el-sintrom-o-la-aspirina-a-todos-los-pacientes-antes-de-una-colonosopia/>

Actualmente es frecuente que a la consulta de Atención Primaria (AP) acudan personas que están consumiendo un antiagregante (AA) o un anticoagulante (ACO) y que van a ser sometidos a intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos invasivos. Estos pacientes plantean el reto de cómo afrontar el aumento del riesgo hemorrágico que representan estas situaciones. Hay pacientes en los que el manejo del problema puede ser abordado en Atención Primaria (AP) como son determinados procedimientos dentales, dermatológicos y, sobre todo, endoscopias digestivas, en las cuales el paciente o el médico que va a realizar el procedimiento consultan directamente al médico de familia (MF).

En estas circunstancias hay que valorar el riesgo hemorrágico (el riesgo del procedimiento que se va a realizar más el riesgo intrínseco del paciente) y el riesgo tromboembólico del paciente. Si el riesgo hemorrágico es alto, habrá que suspender o modificar los AA o los ACO, y en este caso, si el riesgo trombótico es alto o muy alto, está indicado aconsejar realizar terapia puente mientras se modifica o suspenden estos medicamentos.

Recientemente se han publicado artículos interesantes sobre este problema y a la luz de los mismos se pueden hacer varias reflexiones que llevan a modificar un poco las pautas que se seguían antes.

Puntos clave:

- En general, en estas situaciones de corta duración (horas o días), es más peligroso el riesgo de sangrado excesivo que el riesgo de tromboembolismo.
- Para valorar el riesgo hemorrágico del paciente, hay que sumar el riesgo del procedimiento que se va a realizar al riesgo intrínseco del paciente.
- Con el índice CHA₂DS₂-VASc, el riesgo tromboembólico se considera elevado con valores superiores a cuando se utiliza para decidir la indicación del ACO. En la primera situación tenemos que valorar el riesgo trombótico durante unas horas o días y en la segunda valoramos el riesgo anual.
- Los ACO directos (ACOD), –dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán– tienen vidas medias más cortas que los ACO dicumarínicos (antagonistas de la vitamina K [AVK]), y probablemente la terapia puente no deba indicarse o, en todo caso, solo deba indicarse en situaciones de riesgo tromboembólico alto o muy alto.

Para más información ver el enlace que aparece en el encabezado

Diabetes. Examen de la calidad de las directrices actuales de

práctica clínica sobre la diabetes

Alberto Barcelo, Muzamil Jawed, Anthony Qiang, and the PAHO Diabetes Guideline Project Group

Rev Panam Salud Publica. 2017;41:e90.

<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34070>

Objetivo. Evaluar las directrices de práctica clínica sobre la diabetes mellitus de tipo 2 que se utilizan en la actualidad.

Métodos. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE/PubMed con el fin de localizar las directrices pertinentes. Asimismo, se solicitó a las oficinas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en los países que facilitarían las directrices nacionales sobre la diabetes utilizadas en cada país que no estuvieran accesibles ni publicadas en línea. Se obtuvieron 770 registros de trabajos publicados del 2008 al 2013 en MEDLINE/PubMed. Tras un tamizaje inicial, se localizaron 146 directrices relacionadas con la diabetes. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para perfeccionar aún más la búsqueda y obtener un número viable de directrices para realizar la evaluación.

La evaluación estuvo a cargo de profesionales de la salud, quienes utilizaron el instrumento AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation), creado para abordar el problema de la variabilidad en cuanto a la calidad de las directrices, que evalúa el rigor metodológico y la transparencia del proceso de formulación. Se seleccionaron y evaluaron 17 directrices.

Resultados. Diez directrices recibieron una puntuación $\geq 70\%$ y siete directrices, $\geq 80\%$. El margen de las puntuaciones asignadas fue de 21-100 %. Se comparó la media de las puntuaciones asignadas a las directrices provenientes de países de América Latina y el Caribe ($n = 6$) con la media de aquellas provenientes de otros países ($n = 11$). Las directrices internacionales recibieron una puntuación notablemente mayor que las de América Latina y el Caribe en todos los criterios evaluados y en la calidad general.

Conclusiones. Dados los resultados de este estudio, está claro que es preciso mejorar la formulación de directrices de práctica clínica sobre la diabetes mellitus de tipo 2, en particular con respecto a la participación de los interesados directos y la independencia editorial. Esta cuestión es sumamente evidente en las directrices de los países de América Latina y el Caribe, puesto que son necesarias mejoras considerables de la calidad en casi todos los aspectos de los criterios evaluados con el instrumento AGREE II. Es fundamental continuar con los esfuerzos destinados a formular directrices de excelente calidad y actualizarlas para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades no transmisibles que son cada vez más prevalentes, como es el caso de la diabetes mellitus de tipo 2.

La enfermedad de Graves en adultos

Revue Prescrire, 36 (397):833-40

Traducido por Salud y Fármacos

Fármacos antitiroideos, yodo radiactivo, o a veces tiroidectomía

Resumen

- ¿Cuál es el mejor tratamiento para adultos con enfermedad de Graves en 2016? Para responder a esta pregunta revisamos la literatura siguiendo la metodología estándar de Prescrire.
- Cuando los síntomas del hipertiroidismo se toleran mal, un betabloqueante alivia la taquicardia, la ansiedad y los temblores.
- Tres tratamientos han demostrado su efectividad en el control del hipertiroidismo: los fármacos anti tiroideos, la terapia de yodo radiactivo y la tiroidectomía.
- Carbimazol y su metabolito tiamazol son los fármacos anti tiroideos con el mejor balance riesgo-beneficio, excepto durante el primer trimestre de embarazo. Aproximadamente el 50% de los pacientes se curan tras 12 a 18 meses de tratamiento.
- Los fármacos anti tiroideos conllevan un riesgo de efectos adversos raros pero graves, incluyendo agranulocitosis. La hepatitis es más frecuente con propiltiouracilo.
- La terapia de yodo radiactivo se administra en una única dosis oral con el fin de destruir la glándula tiroidea. La cura permanente se consigue en aproximadamente el 80% de los casos, normalmente después de 1 ó 2 meses. Es frecuente el hipotiroidismo permanente, que aparece en intervalos diversos después del tratamiento.
- La terapia de yodo radioactivo puede exacerbar una oftalmopatía pre-existente o desencadenar su inicio, especialmente en fumadores. La terapia con corticosteroides reduce este riesgo. Las medidas de protección se emplean durante varios días o semanas para evitar la exposición a la radiación entre los allegados más cercanos del paciente. El yodo radiactivo está contraindicado durante el embarazo.
- La tiroidectomía quirúrgica puede ser total con poco riesgo de recurrencia, o subtotal con aproximadamente un riesgo de recurrencia del 8%.
- Las complicaciones de la cirugía consisten principalmente en hipoparatiroidismo y parálisis permanente del nervio laríngeo recurrente, y se producen en entre un 1% y 5% de los procedimientos.
- En la práctica, la elección del tratamiento depende de las preferencias y la situación del paciente, incluyendo el deseo de la mujer de concebir, el tamaño del bocio, el grado de hipertiroidismo, y la presencia de oftalmopatía.

Entecavir (Baraclude^o) y la hepatitis B crónica en niños

Revue Prescrire 2016; 36(392): 411-412

Traducido por Salud y Fármacos

Otra opción terapéutica, pero demasiadas incertidumbres a largo plazo

Calificación de Prescrire: ofrece una ventaja

Entecavir, en un ensayo controlado con placebo con 180 niños, redujo la carga viral o normalizó la actividad de las transaminasas en casi el 50% de los casos. Su perfil de efectos

adversos es aceptable, pero son necesarios más datos sobre un posible riesgo de cáncer.

Ficha Técnica

BARACLUDGE^o - entecavir en comprimidos y solución oral

- 0,5 mg de entecavir por comprimido
- 0,05 mg/ml de entecavir
- antiviral; inhibidor de la transcriptasa inversa del VHB
- Nueva indicación: “infección crónica por VHB en pacientes pediátricos sin tratamiento previo con nucleósidos desde 2 a 18 años (...)”. [autorización centralizada de la UE]

La mayoría de los niños con el virus de la hepatitis B (VHB) se infectan al nacer. Generalmente permanecen asintomáticos, y crecen y se desarrollan con normalidad sin tratamiento antiviral. Sin embargo, algunos niños desarrollan hepatitis B activa crónica, y presentan riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular en la edad adulta. En niños con hepatitis B activa crónica, niveles elevados de transaminasas y de replicación viral se considera el tratamiento antiviral. Los principios terapéuticos en casos de infección pediátrica por VHB se basan en el tratamiento de los adultos infectados por el VHB. A corto plazo, pueden prevenir las complicaciones al reducir la replicación viral [1,2].

Cuando la terapia antiviral se considera necesaria, el fármaco de primera elección es interferón alfa, a pesar de sus frecuentes efectos adversos y baja tolerancia. Otra opción es la terapia continua oral con un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido/nucleótido como lamivudina o tenofovir disoproxil. El desarrollo de resistencia limita el uso de lamivudina, mientras que tenofovir disoproxil administrado durante los periodos de crecimiento tiene efectos adversos poco documentados sobre el tejido óseo y renal [1,2].

Entecavir (Baraclude, Bristol-Myers Squibb), un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido, ha sido autorizado para su uso en niños mayores de dos años que padecen hepatitis B activa crónica con replicación viral y daño hepático.

Respuestas virológicas y de laboratorio. No hay ensayos pediátricos que comparen entecavir con otros fármacos antivirales. El estudio principal es un ensayo de doble ciego, controlado con placebo con 180 niños con edades comprendidas entre 2 y 17 años (mediana aproximada de 12 años) con una carga viral alta y niveles elevados de transaminasas. Los criterios de exclusión incluyeron insuficiencia renal y co-infección por VIH [3,4].

Después de 48 semanas, la rama de tratamiento con entecavir mostraba más niños con carga viral indetectable (49% versus 3%) o niveles normales de transaminasas (68% versus 23%) que el placebo. Ambas diferencias eran estadísticamente significativas. Este ensayo no se diseñó para evaluar los cambios histológicos hepáticos [3,4].

En adultos, la resistencia viral rara vez aparece durante la terapia con entecavir, excepto en caso de resistencia adquirida a lamivudina [3]. No se notificaron casos de resistencia a entecavir en el ensayo pediátrico, pero al inicio ninguno de los pacientes presentaba VHB con resistencia a lamivudina.

Corto seguimiento en niños. Los efectos adversos conocidos de

entecavir en adultos incluyen cefalea, mareos, insomnio, rash cutáneo, alopecia y reactivación de la hepatitis [5,6].

En los ensayos pediátricos se notificó dolor abdominal y rash cutáneo relacionado con entecavir en aproximadamente el 3% de los niños [4]. No había diferencias entre los grupos en términos de crecimiento, pero el seguimiento raramente superó los dos años [3, 4].

Pueden producirse exacerbaciones de la hepatitis durante o tras la terapia anti-VHB. En el ensayo aleatorizado, cinco niños presentaron signos de exacerbación tras la retirada de entecavir, frente a ningún caso en el grupo placebo [3, 4].

En estudios con animales se halló que entecavir era oncogénico [5, 6]. A comienzos de 2016, un estudio de seguimiento con una duración prevista de 10 años y con 12.500 adultos seguía en curso: un análisis provisional después de unos cinco años de seguimiento no mostró un aumento de la incidencia de cáncer en pacientes tratados con entecavir [3, 4].

Entecavir se elimina inalterado principalmente por vía renal. Por tanto, las interacciones son probables con fármacos que afectan a la función renal [3, 5].

Solución oral: dosis expresada en mililitros únicamente. La solución oral de entecavir se suministra en la UE con una cuchara dosificadora graduada en mililitros, pero las dosis indicadas en la ficha técnica del producto en la UE se expresan en mililitros de solución para pacientes con hasta 32 kg de peso, y en miligramos y mililitros a partir de este peso [7]. Esto dificulta saber el número de miligramos a administrar a los niños más pequeños.

En la práctica: otro antiviral. En niños con hepatitis B activa crónica, en comparación con un placebo, entecavir inhibe la replicación viral o normaliza la actividad de las transaminasas en aproximadamente el 50% de los pacientes, y su perfil de seguridad conocido es aceptable. Entecavir es una opción si se considera necesaria la medicación antiviral, pero debería tenerse en cuenta un posible riesgo de cáncer a largo plazo.

Referencias seleccionadas procedentes de la búsqueda bibliográfica de *Prescrire*.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Bristol-Myers Squibb no nos proporcionó ninguna documentación sobre su producto.

1. *Prescrire* Editorial Staff "Tenofovir in HIV-infected children. Antiretroviral efficacy, but beware of adverse effects on bone and the kidneys" *Prescrire Int* 2014; 23 (149): 124-125.
2. Broderick A et al. "Overview of hepatitis B virus infection in children and adolescents" *UptoDate*. www.uptodate.com acceso 14 de enero de 2016: 26 páginas.
3. EMA - CHMP "Public assessment report for Baraclude. EMEA/H/C/000623/II/0041" 24 de julio de 2014: 44 páginas.
4. US FDA "Clinical review - Efficacy supplement. Applications number(s) 021797/021798" 22 de febrero de 2014: 44 páginas.
5. *Prescrire* Editorial Staff "Entecavir. Chronic hepatitis B: a last resort" *Prescrire Int* 2007; 16 (91): 183-185.
6. *Prescrire* Rédaction "entécavir-Baraclude° en cas d'atteinte hépatique décompensée. Une autre option dans l'hépatite B chronique" *Rev Prescrire* 2013; 33 (353): 177.
7. EMA "SPC-Baraclude" 4 de noviembre de 2015: 64 páginas.

Idebenona (Raxone°) y la neuropatía óptica hereditaria de Leber

Rev Prescrire, 2016;36(395):651-652

Traducido por Salud y Fármacos

Riesgos inaceptables en ausencia de eficacia probada

Ficha Técnica

- RAXONE° - idebenona en comprimidos
- 150 mg de idebenona por comprimido
- Antioxidante; derivado sintético de la coenzima Q10
- Indicación: "tratamiento de alteraciones visuales en pacientes adolescentes y adultos con neuropatía óptica hereditaria de Leber". [autorización centralizada de la UE; estatus de medicamento huérfano]
- La neuropatía óptica hereditaria de Leber produce una pérdida de visión rápida y marcada. Habitualmente la visión permanece totalmente alterada, a pesar de que en algunos casos se resuelve de forma espontánea. Las manifestaciones iniciales suelen aparecer en la edad adulta temprana. A mediados de 2016, no existe un tratamiento curativo.
- Idebenona (Raxone°, Santhera Pharmaceuticals), un antioxidante, recibió la autorización de comercialización para esta indicación en la Unión Europea en 2015, dos años después de que fuera rechazada inicialmente por la Agencia Europea del Medicamento.
- La evaluación clínica de idebenona se basó en un ensayo aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo con 82 pacientes. Idebenona no fue más efectivo que el placebo en términos de agudeza visual. Posteriormente la compañía presentó datos adicionales que no eran más convincentes.
- Idebenona puede producir trastornos gastrointestinales, nasofaringitis y mareos, y se ha discutido su papel en dos casos de daño hepático severo.
- Idebonona puede provocar aborto espontáneo.

Calificación de *Prescrire*: NO ACEPTABLE

El único ensayo clínico disponible de idebenona no mostró ninguna eficacia en términos de agudeza visual más allá del efecto placebo en pacientes con neuropatía óptica hereditaria de Leber. La neuropatía óptica hereditaria de Leber es una enfermedad grave sin tratamiento efectivo en 2016, pero esto no es motivo para exponer a los pacientes a efectos adversos potencialmente graves de idebenona.

Fracaso de los reguladores

Durante las últimas décadas, el diseño del ensayo clínico aleatorizado y de doble ciego se ha aceptado de forma universal como el mejor método para obtener datos fiables sobre los efectos clínicos de un tratamiento. La solicitud de comercialización que las compañías farmacéuticas envían a las agencias reguladoras a menudo contiene datos procedentes de este tipo de ensayos. Por desgracia, también es común que los resultados se vean debilitados por la presencia de sesgo o por la dificultad para extrapolar los datos a muchos de los pacientes que

podrían haber formado parte del estudio del tratamiento en cuestión. Aún peor, a veces las agencias reguladoras están satisfechas con los datos que no proceden de auténticos ensayos comparativos.

Sin embargo, el caso de idebenona en la neuropatía óptica hereditaria de Leber resulta particularmente chocante. En el ensayo comparativo enviado por la compañía, idebenona no fue más efectivo que el placebo. Por este motivo, la Agencia Europea del Medicamento tenía argumentos válidos para rechazar la recomendación de autorización de comercialización. No obstante, la compañía no se dio por vencida y presentó de nuevo la solicitud junto con datos no comparativos que no fueron más convincentes. Finalmente, la agencia acabó dando una opinión positiva al respecto, a pesar de la falta total de eficacia probada (más allá del efecto placebo...), ¡pero con claros efectos adversos!

Frente a la persistencia de las compañías farmacéuticas para conseguir sus objetivos comerciales por cualquier medio, y con la incapacidad de las agencias reguladoras y de los legisladores para mantenerse firmes ante la presión, los pacientes y los profesionales sanitarios tienen que ser igual de persistentes a la hora de demandar medicamentos evaluados de forma correcta que proporcionen un avance terapéutico tangible para los pacientes.

Neurolépticos: se prescriben con demasiada facilidad

Editorial

Rev Prescrire, 2016;36(397):855

Traducido por Salud y Fármacos

En muchos países, el uso de fármacos neurolépticos (antipsicóticos) se ha disparado desde la comercialización de los neurolépticos de segunda generación (o “atípicos”) en la década de los 80s: amisulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona [1]. Este incremento ¿está justificado?

Aumento del uso, incluyendo trastornos no psicóticos. Un equipo de farmacoepidemiólogos del Instituto Nacional Francés de la Salud e Investigación Sanitaria (conocido por sus iniciales francesas como INSERM) ha señalado que el número de prescripciones de neurolépticos “atípicos” aumentó rápidamente

en los 90s porque se afirmaba que su perfil de efectos adversos era más favorable que los neurolépticos de primera generación [1].

Aunque producían menos efectos adversos neurológicos a corto plazo que neurolépticos como haloperidol, presentaban efectos adversos metabólicos más marcados, como diabetes y dislipemia. Ambos tipos de neurolépticos se asociaban con una mortalidad excesiva [1,2]. Sin embargo, el número de prescripciones para estos fármacos ha seguido aumentando, en particular en indicaciones no autorizadas como los trastornos de ansiedad, trastornos del ánimo y demencia [1]. Estos fármacos también se prescriben en niños y adolescentes, por ejemplo, para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad y el autismo [1].

Una tendencia arriesgada. Los autores de este artículo consideraron que el uso extendido de fármacos neurolépticos es problemático, principalmente porque estos fármacos aumentan el riesgo de trastornos cardíacos y mortalidad excesiva. Les preocupa que los neurolépticos se prescriban con demasiada facilidad a niños y adolescentes, pese a la falta de datos sobre el potencial impacto sobre el desarrollo del cerebro [1].

Un fenómeno similar se observó cuando los antidepresivos inhibidores “selectivos” de la recaptación de la serotonina (ISRS) se introdujeron en el mercado (empezando con la fluoxetina) [1].

En ambos casos, nuevos fármacos, aclamados (sobre todo por las compañías farmacéuticas) por su perfil superior de efectos adversos, reemplazaron a fármacos antiguos cuya eficacia estaba establecida y cuyos efectos adversos eran mejor conocidos [1].

Cuando las decisiones se basan más en las esperanzas y en reclamos hechos por las compañías farmacéuticas que en datos de calidad, los pacientes pueden ser víctimas de las consideraciones que los profesionales sanitarios prestan a los efectos dañinos de los fármacos.

Referencias

1. Verdoux H et al. “Usage et mésusage des médicaments psychotropes: les antipsychotiques, nouvelle panacée pour les troubles psychiatriques?” *Bull Acad Natle Méd* 2016; 200 (6): 12 páginas.
2. “12-5-5. Patients sous neuroleptique” *Rev Prescrire* 2015; 35 (386 suppl. interactions médicamenteuses).

Farmacia

España le cierra la puerta a la vacunación en las farmacias

Mirada Profesional, 9 de junio de 2017

<http://www.nacionosalud.com/node/9431>

El Ministerio de Sanidad descartó el plan propuesto por los farmacéuticos locales, que quieren ser parte de la vacunación como ocurre en Portugal y Francia. El argumento es la buena accesibilidad a los puestos de vacunas.

Finalmente, no se vacunará en las farmacias españolas. Así lo ha decidido el Ministerio de Sanidad de ese país, que admitió esta semana haber estudiado esta y también haberla descartado para España. El pedido de los farmacéuticos se basó en el plan lanzado en otros países europeos, como Portugal y Francia, que este año comenzaron a palicar algunas vacunas, en especial la antigripal. “No se detectan necesidades a corto

plazo que sugieran que debemos introducir un cambio en las estrategias definidas en los programas de vacunación en nuestro país”, precisaron a medios especializados desde el departamento que dirige Dolors Montserrat.

El gobierno español recordó que “el Sistema Nacional de Salud (SNS) español se caracteriza entre otros aspectos, por la excelente accesibilidad de puntos autorizados para vacunación, con personal altamente cualificado, lo que facilita la trazabilidad de la administración de las vacunas, su registro en la historia clínica, así como el cálculo de las coberturas de los diferentes programas de vacunación”.

Además, añaden que “otra importante característica a destacar en nuestro país es que todos los programas de vacunación, no sólo los acordados

en el calendario común de vacunación infantil, son gratuitos y administrados en centros autorizados como sanitarios”, entre los que no se encuentran (ni se encontrarán, a tenor de esta valoración) las oficinas de farmacia.

Sin embargo, esto no significa que Sanidad y su Dirección General de Salud Pública no consideren a la farmacia un agente más en las políticas vacunales, aunque no lo sea para su administración. “Juegan un papel esencial en la promoción de la salud, a través de la educación para la salud y, en el tema que nos ocupa, en el impulso y promoción de las campañas de vacunación”, indican fuentes del departamento.

De esta manera, Sanidad deja clara su negativa a una reclamación que en los últimos años se había vuelto una constante por parte algunos colegios de farmacéuticos. Concretamente, los de Pontevedra y Valencia. De hecho, la institución levantina ya había presentado una propuesta concreta sobre la administración de vacunas desde las farmacias.

Es más: esta cuestión se abordó durante el pasado Congreso Nacional de Farmacéuticos, donde se puso, como ejemplos de éxito de esta estrategia

para aumentar las tasas de vacunación los casos de Reino Unido, Portugal e Irlanda (países a los que recientemente se ha sumado Francia). Fue en este marco en el que Elena Andradas, directora general de Salud Pública del Ministerio, reconoció a Redacción Médica que se estaba planteando esta posibilidad, ahora descartada.

Cómo dos medicamentos de uso frecuente se convirtieron en medicamentos especiales con ventas de US\$455 millones

(How two common medications became one \$455 million specialty pill) Ver en **Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas en Canadá**

Marshall Allen

ProPublica, 20 de junio de 2017

https://www.propublica.org/article/horizon-pharma-vimovo-common-medication-455-million-specialty-pill?utm_source=par-dot&utm_medium=email&utm_campaign=dailynewsletter

Traducido por Salud y Fármacos

Utilización

¿Cuántas píldoras son demasiadas? (How many pills are too many?)

Austin Frakt

The New Health Care, 10 de abril de 2017

https://www.nytimes.com/2017/04/10/upshot/how-many-pills-are-too-many.html?_r=0

Traducido por Salud y Fármacos

El objetivo de los medicamentos de venta con receta es ayudar a curarnos o hacernos sentir mejor. Sin embargo, muchos estadounidenses toman varios medicamentos y se está alentando a los médicos a reflexionar antes de prescribir y a pensar en "la deprescripción".

La idea de dejar de reducir el consumo medicamentos que han podido dejar de ser necesarios empezó a aparecer en la literatura médica hace una década. En los últimos años se ha ido acumulando evidencia sobre los peligros de tomar múltiples medicamentos, tal vez innecesarios.

Deprescribir sólo funcionará si los pacientes se involucran en el proceso. Sólo ellos pueden informar sobre los efectos adversos que experimentan, y que pueden no ser tan evidentes para los clínicos. Además, tienen que sentirse cómodos con el proceso de dejar de tomar los medicamentos a los que están acostumbrados y consideran útiles.

Sin embargo, un número cada vez mayor de estadounidenses - normalmente los más viejos con múltiples enfermedades crónicas- están tomando medicamentos y suplementos que no necesitan, o toman tantos que interactúan entre sí y acaban perjudicándoles. Hay estudios que demuestran que la salud de algunos pacientes puede mejorar con menos medicamentos.

Aunque muchos medicamentos de venta con receta son muy valiosos, su consumo también puede ser peligroso, sobre todo cuando se consumen un montón de ellos a la vez. La gran mayoría de estudios de alta calidad sobre polifarmacia - el consumo de múltiples medicamentos - que se resumieron en una revisión sistemática encontraron que tenía una asociación con un

evento adverso para la salud, como una caída, hospitalización o muerte.

Alrededor de un tercio de los eventos adversos que ocurren durante las hospitalizaciones incluyen uno relacionado con el uso de medicamentos. La Academia Nacional de Medicina estimó que anualmente en los hospitales ocurren 400.000 eventos adversos relacionados con medicamentos que son evitables y tienen un costo de US\$3.500 millones. Una quinta parte de los pacientes que reciben el alta hospitalaria al volver a casa experimentan una complicación relacionada con el fármaco, muchas de las cuales son prevenibles.

No todos los eventos adversos con medicamentos se deben a que un paciente ha sido recetado un medicamento innecesario y dañino. Sin embargo, los pacientes mayores tienen mayor riesgo porque tienden a tener más problemas crónicos y toman varios medicamentos. Dos tercios de los beneficiarios de Medicare tienen dos o más enfermedades crónicas y casi la mitad toma cinco o más medicamentos. Durante un año, casi el 20% toman 10 o más medicamentos o suplementos.

Algunos son innecesarios. Al menos uno de cada cinco pacientes mayores recibe un medicamento inapropiado, uno que no necesita o que podría sustituirse por otro de mejor calidad, más seguro. Un estudio encontró que se había prescrito un medicamento innecesariamente al 44% de los pacientes débiles y mayores. Un estudio de más de 200.000 ancianos veteranos con diabetes encontró que más de la mitad eran candidatos a dejar de tomar medicamentos para la presión arterial o para controlar el azúcar en la sangre. Algunos estudios citan cifras aún más altas - el 60% de los estadounidenses mayores pueden estar tomando un medicamento que no necesitan.

Aunque los estudios han encontrado una correlación entre el número de medicamentos que toma el paciente y el riesgo de un acontecimiento adverso, el problema puede no ser el número de píldoras, sino que está tomando las equivocadas. Algunos medicamentos han sido identificados como más propensos a contribuir a los eventos adversos, especialmente para los

pacientes de más edad.

Por ejemplo, si está tomando agentes psicotrópicos, como benzodiazepinas o medicamentos para dormir, puede estar en mayor riesgo de caerse y de sufrir deterioro cognitivo. Los diuréticos y los antihipertensivos también han sido identificados como potencialmente problemáticos. (La Agencia para la Investigación y Calidad de la Salud ha publicado una lista más larga de fármacos que son potencialmente inapropiados para los pacientes de edad avanzada. Es importante notar que, aun siendo problemáticos para algunos pacientes, pueden ser apropiados para muchos).

En relación con la montaña de evidencia sobre los efectos de tomar medicamentos recetados, hay muy pocos ensayos clínicos sobre los efectos de no tomarlos.

Entre ellos hay un ensayo aleatorio que demostró que la evaluación cuidadosa y el manejo semanal de los medicamentos que consumen los pacientes mayores reducen el uso de medicamentos innecesarios o inapropiados. Las reacciones adversas a medicamentos disminuyeron en un 35%. Un programa que incluyó la revisión de los medicamentos en un grupo de ancianos que residían en sus propias viviendas hizo que se redujera el consumo de medicamentos y el riesgo de caídas.

Otros estudios también encontraron que la retirada de medicamentos psicotrópicos redujo las caídas. Una revisión exhaustiva de la deprescripción encontró que algunos enfoques a la misma pueden reducir el riesgo de muerte. Otro ensayo aleatorio reciente encontró que las personas mayores débiles podrían dejar de tomar un promedio de dos de un régimen de 10 fármacos sin experimentar efectos adversos.

Entonces, ¿por qué no se da más importancia a deprescribir? Según una revisión sistemática de las investigaciones que se han hecho para responder a esta pregunta, algunos médicos no son conscientes de que están prescribiendo de manera inapropiada. Otros médicos pueden tener dificultades para identificar qué medicamentos son inapropiados, en parte debido a la falta de pruebas. En otros casos, los médicos creen que los beneficios son superiores a los efectos adversos de las interacciones con fármacos.

Los médicos también informan que algunos pacientes se resisten a cambiar los medicamentos, temiendo que las alternativas - incluyendo cambios en el estilo de vida - no sean tan efectivas. Otros estudios encontraron que muchos médicos están preocupados por si algo va mal o se preocupan de que no cumplan con los parámetros de rendimiento - como la proporción de pacientes diabéticos con un control adecuado del azúcar en la sangre.

Para reducir las probabilidades de tener problemas con los medicamentos, los expertos abogan por que los médicos revisen con mayor frecuencia los medicamentos que toman sus pacientes, en particular los que tienen muchas recetas. En el momento del alta hospitalaria - cuando los pacientes salen del hospital, a menudo con más medicamentos que cuando entraron - es un momento particularmente importante para hacer esta revisión. Incluir a enfermeras y farmacéuticos en el proceso puede reducir la carga sobre los médicos y los riesgos para los

pacientes.

Los pacientes también pueden desempeñar un papel importante. Walid Gellad, un médico de la Administración de Salud de Veteranos y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Pittsburgh, aconseja que en cada visita médica, "los pacientes pregunten," ¿Hay medicamentos que ya no necesito, o que podría intentar dejar? "

Los pacientes, por supuesto, no deben deshacerse de la medicación sin consultar a sus médicos - pero deprescribir es una idea que todos los involucrados deben tener en cuenta.

Vinculan contaminación de farmacéuticas con resistencia a antibióticos

El Tiempo, 5 de abril de 2017

<http://www.eltiempo.com/vida/ciencia/contaminacion-de-farmacéuticas-produce-resistencia-a-antibioticos-75066>

La contaminación generada por las fábricas de producción de medicamentos de China e India está "disparando" la resistencia antimicrobiana en todo el mundo, según un informe presentado por Ecologistas en Acción (EA).

Este documento denuncia que las "condiciones insalubres en los procesos productivos y el inadecuado tratamiento de los vertidos generados por la fabricación de antibióticos en estos países" son la tercera causa de generación de las conocidas "superbacterias".

Por delante se encuentra el consumo excesivo de antibióticos en la medicina humana y su "uso incontrolado" en la cría animal, señala el informe, elaborado por la Fundación Changing Markets -cuyo objetivo es promover mercados sostenibles- en colaboración con EA, una confederación que agrupa a más de 300 grupos ecologistas españoles.

Los datos han sido analizados a partir de las muestras de agua que los investigadores recopilaron en los alrededores de las principales empresas farmacéuticas instaladas en la India, en las que encontraron 16 focos de resistencia repartidos por todo el país.

El informe señala las concentraciones de antibióticos detectadas en los alrededores de la ciudad india de Hyderabad, que eran hasta 1.000 veces más altas que las habituales en los ríos de países desarrollados.

Las consecuencias de este "inadecuado" sistema de evacuación de efluentes industriales son "dramáticas" ya que casi 60.000 recién nacidos mueren al año en este país asiático debido a la acción de bacterias resistentes a los antibióticos de primera línea.

En este sentido, EA asegura que la bacteria 'Klebsiella pneumoniae' -que puede causar neumonía, meningitis e infecciones de la sangre y del tracto urinario, entre otras- incrementó su tasa de resistencia del 29 % en 2008 al 57 % en 2014. Mientras tanto, en China, la resistencia a los antibióticos también ha aumentado, de media, un 22 % en seis años, cuando en EE.UU. este aumento fue del 8 % para el mismo período, según datos de 2012.

En China, advierte el documento, se produce además un fenómeno "alarmante" y es que los residuos de la fabricación de estos medicamentos se reutilizan en la producción de fertilizantes agrícolas. Por eso, la solución debe enfocarse en "criterios de respeto medioambiental y de justicia social en los procesos de solución", y no en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, que es la postura más defendida "desde medios de comunicación y organismos institucionalizados".

El informe insiste en que países como China e India "donde existen las tasas de resistencia a medicamentos más altas" son los que "no podrán hacer frente al incremento en el coste de los nuevos tratamientos" y el riesgo puede terminar exportándose a otros e incluso llegar en algún momento a Europa.

La organización resalta que casi un millón de personas mueren al año en todo el mundo por infecciones que ya no responden a los tratamientos con antibióticos y recuerda que un informe de la OCDE de 2015 denunció la relación entre la resistencia a los antibióticos y su consumo, tanto humano como animal.

África usa de media 120 veces menos medicamentos paliativos que Europa

La Vanguardia, 19 de mayo de 2017

<http://www.lavanguardia.com/vida/20170519/422741494896/afri-ca-usa-de-media-120-veces-menos-medicamentos-paliativos-que-europa.html>

África usa de media un miligramo de medicamento opioide por persona y año, mientras que Europa emplea alrededor de 120 miligramos, según los resultados obtenidos en un estudio internacional sobre cuidados paliativos en este continente.

Esta situación es también muy desigual en los países árabes mediterráneos, donde se utilizan 4,5 miligramos de fármacos paliativos por habitante y año.

Los datos forman parte del "Atlas de África" y del "Atlas de la región del Mediterráneo oriental", impulsados por la OMS, la Universidad de Navarra, el hospital Mount Sinai de Nueva York y organizaciones de cuidados paliativos internacionales y de ambas zonas.

Estos trabajos han sido presentados hoy en Madrid por el investigador del Programa ATLANTES de la Universidad de Navarra, Carlos Centeno; la directora ejecutiva y médica del Centro Libanés de Cuidados Paliativos-Balsam, Hibah Osman; el director ejecutivo de la Asociación Africana de Cuidados Paliativos, Emmanuel Luyrika, y Marie-Charlotte Bouesseau, en representación de la OMS.

En los proyectos se estudiaron 48 países africanos y 15 países árabes mediterráneos, y una de las conclusiones obtenidas es que en estas dos regiones las personas mueren con dolor por el limitado empleo de fármacos para combatirlo.

El "Atlas de África" revela que el número total de servicios de cuidados paliativos en este continente es inferior al de Reino Unido, aunque la población africana sea diez veces superior.

El 19% de los países analizados no tiene servicios identificados y el 71% de los que se han detectado están concentrados en Uganda (229), Sudáfrica (160) y Kenia (70).

En el último lugar se encuentran la República del Congo, Guinea Ecuatorial y Madagascar, donde hay un solo servicio en cada país.

"En las zonas anglófonas de África se concentran más los cuidados paliativos porque los países anglosajones han puesto más empeño en que se desarrollen", ha señalado Carlos Centeno.

Para Emmanuel Luyrika, no es solo una razón puramente financiera, sino histórica, ya que Sudáfrica es un país potente pero Kenia y Uganda no.

La financiación para el sida ha supuesto un impulso de los cuidados paliativos en África, donde se concentra el 70% de la población mundial que vive con VIH, debido a las limitadas opciones de tratamiento y la alta mortalidad de los pacientes.

"En muchos de estos países hay muy poca inversión en salud. Aunque se quiere invertir un 15%, muchas veces no llega ni al 7%", ha expresado Emmanuel Luyrika.

Si atendemos a la zona del Mediterráneo oriental, los servicios de cuidados paliativos de 15 países suman poco más de un tercio del total de los que existen en España, a pesar de que la población es 12 veces superior.

En esta región los paliativos comenzaron como un servicio médico para enfermos con cáncer y en la actualidad no se han extendido más allá.

Casi la mitad de estos servicios se encuentran en Arabia Saudí, aunque se han desarrollado significativamente en Líbano y Jordania, pero aún existen países sin ningún -o casi ningún- sistema especializado en esta área.

Hibah Osman ha destacado una dificultad en el desarrollo e implantación de cuidados paliativos en esta zona a causa de las dificultades políticas y ha puesto como ejemplo las revoluciones de Túnez y los cambios de gobierno.

"En los países orientales hay una conexión familiar muy fuerte que hace que muchas personas con enfermedades muy graves no lo sepan porque su familia quiere protegerlas y paga tratamientos muy agresivos y no apropiados para el final de la vida, en lugar de poner cuidados paliativos", ha informado Hibah Osman.

Para la consejera de Prestación de Servicios y Seguridad de la OMS, Marie-Charlotte Bouesseau, los problemas de disponibilidad de los opioides no se pueden extrapolar de un país a otro: "Hay países con problemas de sobredosis de morfina como Estados Unidos para los que se necesita un control más estricto, mientras que en otros países el problema es una restricción demasiado fuerte que impide el acceso".

Estos nuevos Atlas se suman a la colección de documentos que analizan la situación de los cuidados paliativos en el mundo; en 2012 se presentó el de Europa y en 2013 el de América Latina.

ISP alerta mal uso de medicamento para la diabetes en tratamiento para bajar de peso

La Argentina insomne

Franco Spinetta

Página 12, 5 de junio de 2017

<https://www.pagina12.com.ar/42298-la-argentina-insomne>

A los argentinos cada vez les cuesta más conciliar el sueño. Malos hábitos nocturnos –alimentación fuera de hora y pesada, consumo de alcohol en cantidades–, estrés laboral y trastornos de ansiedad motorizaron el incremento exponencial de la dispensa de medicamentos para conciliar el sueño, principalmente benzodiacepinas e hipnóticos. Según el Sindicato Argentino de Farmacéuticos y Bioquímicos (Safyb), entre 2007 y 2016 la venta de este tipo de drogas aumentó un 53 por ciento. En total se vendieron 42 millones de comprimidos, casi uno por habitante.

Para Noelia Pontello, neuróloga de la Fundación Favalaro y del Instituto de Neurología Cognitiva (Ineco), uno de los motivos que explica este crecimiento es el ritmo de vida de las ciudades posmodernas, el estrés cotidiano relacionado con las demandas laborales. “Hay una afectación directa de la fisiología, y en la medida que los trastornos aumentan, la gente busca una respuesta rápida y fácil: se toma una pastilla para dormir”, indica a Página/12.

La inmediatez es uno de los ejes sobre los que los profesionales hacen hincapié al momento de abarcar esta problemática, que se extiende hacia todo el universo de los antiepilépticos (entre ellos, el más popular: el clonazepam). Según la Confederación Farmacéutica Argentina (Cofa), entre 2004 y 2014, la dispensa de antiepilépticos aumentó un 128 por ciento. Los antidepresivos no se quedaron atrás y crecieron a la par, un 105%.

El director general del Colegio de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Ciudad de Buenos Aires, Claudio Uchino, advierte que existe una creciente preocupación entre los profesionales, ya que estas drogas “producen acostumbramiento y cada vez se tiende a aumentar las dosis que en algunos casos sin control pueden ocasionar la muerte” Para Uchino, muchas veces los pacientes le exigen al médico que le prescriba una “pastilla milagrosa que les resuelva sus problemas”. “Con un cambio de hábito se puede resolver sin recurrir a una droga sintética, de la que vas a tener que consumir cada vez más para que te haga efecto”, añade.

En la Argentina, la segunda causa por intoxicación es el consumo de medicamentos, detrás del alcohol y por encima del consumo de drogas ilegales, como la cocaína y otras sustancias sintéticas.

El jefe de Toxicología del Hospital Fernández y jefe de la cátedra de Toxicología de la UBA, Carlos Damin, asegura que en la Argentina prevalece una “alta medicalización, que combina un alto consumo de medicamentos para conciliar el sueño bajo receta y una auto prescripción muy preocupante”. Según las estadísticas que manejan en el Fernández, el consumo de benzodiazepinas es la tercera causa de intoxicación por la ingresan los pacientes.

“Hay un sí fácil de los médicos, los farmacéuticos muchas veces venden sin receta (que para estos medicamentos está archivada),

y la gente pide y convida muchas de estas drogas con facilidad”, explica Damin.

Ahora bien, ¿cuáles son los efectos sobre la salud de las personas que lo consumen en forma crónica? Cuando alguien padece un trastorno del sueño y acude a uno de estos fármacos, lo ideal es que el tratamiento se le alargue más de tres meses. Sin embargo, el crecimiento de la venta de los inductores del sueño está estrictamente ligado a la dependencia e, incluso, a la adicción que generan.

“Este tipo de medicamentos producen alteraciones neurocognitivas al ser utilizados por más de tres meses, tienen un efecto dañino en la salud”, amplía Damin. Pontello añade que “una vez recetado el fármaco, muchos médicos después no se animan a sacárselo al paciente”. Ambos hablan de una suerte de adicción que va en crescendo: a medida que pasa el tiempo, si el consumo se mantiene, el cuerpo exigirá una dosis cada vez más elevada para lograr el efecto deseado, es decir, el sueño. Esto explicaría, en gran parte, el crecimiento exponencial de las ventas.

Para contrarrestar este tipo de trastornos, tanto Damin como Pontello y Uchino apuntan a un cambio de hábito: comer más temprano y liviano, trabajar en técnicas de relajación naturales, no tomar alcohol por la noche, evitar el uso del celular en la cama. Al mismo tiempo, instan a las autoridades a que trabajen en campañas de concientización sobre los efectos secundarios de este tipo de tratamientos.

“La gente suele creer erróneamente que es mejor tomar una pastilla que cambiar de hábito, algo que mejorará la vida de forma más permanente. Los medicamentos sólo tienen que usarse para los casos indicados y si todo lo anterior no funcionó”, concluye Damin.

Argentina. Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina

Lazovski J, Corso A, Pasteran F, Monsalvo M, Frenkel J, Cornistein W et al.

Rev Panam Salud Pub 2017;41:e88.

<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34093/v41a882017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

La aceleración observada en las últimas décadas sobre la emergencia y diseminación de la resistencia a los antimicrobianos está vinculada al abuso y/o mal uso de los antimicrobianos. En 2014, el Ministerio de Salud de Argentina, junto a otros organismos e instituciones, implementó una estrategia nacional para el control de la resistencia a los antimicrobianos con el objetivo de retrasar o impedir la emergencia y diseminación de bacterias resistentes.

Este trabajo describe las acciones propuestas y los resultados obtenidos durante el primer período de implementación en materia de fortalecimiento de la vigilancia en salud humana, creación de una red de vigilancia en salud animal, planificación de la vigilancia del consumo de antimicrobianos, fiscalización de restricciones en la venta de estos, adecuación de las formas farmacéuticas a las necesidades de tratamiento, actualización del registro de antimicrobianos y de métodos de diagnóstico,

restricción de su uso como promotores de crecimiento, promoción de su uso responsable, elaboración de guías de diagnóstico y tratamiento, creación de programas de gestión de antimicrobianos, y fortalecimiento de los programas de prevención y control de infecciones en establecimientos de salud y de producción agropecuaria.

Muchas de estas medidas son de implementación inmediata, particularmente en materia de regulación, fiscalización y gestión de antimicrobianos, y pueden reducir su uso innecesario y con ello el impacto sobre la resistencia a los antimicrobianos.

Chile. ISP alerta mal uso de medicamento para la diabetes en tratamiento para bajar de peso

Emol. 10 de abril de 2017

<http://www.emol.com/noticias/Nacional/2017/04/10/853548/ISP-por-mal-uso-de-medicamento-para-la-diabetes-en-tratamiento-para-bajar-de-peso.html>

Como un "método fácil" para bajar de peso están siendo utilizados dos medicamentos que fueron elaborados para tratar la diabetes. Se trata de Victoza y Saxenda cuyo contenido es la Liraglutida, y que se venden en el país previa presentación de receta médica.

El primero es un medicamento inyectable subcutáneo indicado para lograr el control glucémico en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Los pacientes que no tienen esta enfermedad y lo usan corren el riesgo de presentar efectos adversos más frecuentes y de mayor magnitud, como náuseas, diarrea, dolor abdominal y de mayor gravedad como obstrucción intestinal, pancreatitis necrosante, insuficiencia renal o incluso infarto cardiaco.

Por otro lado Saxenda también es inyectable subcutáneo y está indicado para controlar el peso en pacientes adultos con un índice corporal inicial de al menos 30. Quienes lo mal utilicen pueden llegar a presentar pancreatitis, enfermedades a la vesícula biliar, insuficiencia renal, pensamientos suicidas y aumento de la frecuencia cardíaca.

"Cuando un medicamento se usa inapropiadamente por muchas personas, este uso indiscriminado podría obligar a la autoridad sanitaria a modificar la condición de venta o retirar el medicamento, perjudicando a los pacientes que de verdad podrían beneficiarse de él, puesto que ya no lo tendrás disponible", advirtió el jefe del subdepartamento de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública.

Colombia. Mala administración de medicamentos tiene en jaque finanzas de salud

Julio César García

El Tiempo, 22 de mayo de 2017

<http://www.eltiempo.com/vida/salud/mala-administracion-de-medicamentos-tiene-en-jaque-las-finanzas-de-la-salud-91010>

Las malas prácticas en la administración de medicamentos pasaron de ser hechos aislados a convertirse en una costumbre en el país, que está desangrando las finanzas del sistema de salud.

En cifras, la falta de información a la hora de tomar diferentes tipos de fármacos, los errores de prescripción y la automedicación son la sexta causa de muerte en Colombia y le cuestan al sistema Pco1.000 millones (1US\$=Pco3.042,1) al año.

De esta suma, Pco717 millones se invierten en el manejo de efectos prevenibles, como tratamientos que se pueden hacer de forma ambulatoria, hasta procedimientos que requieren hospitalización.

En cuanto a las dificultades en la salud que no se pueden prevenir por el consumo irresponsable de medicamentos, estas le cuestan al sector aproximadamente Pco196 millones.

Con relación a los problemas de salud que se generan por esta mala práctica, las dificultades respiratorias, renales y cardíacas son el principal motivo de consulta en las salas de urgencias.

En la práctica, las dificultades, pueden conllevar a intoxicación, taquicardia, dolor de cabeza, vomito o náuseas, dolor en los huesos, gastritis, diarrea y comezón o enrojecimiento en la piel.

Según una reciente investigación que se realizó en la Clínica Universidad de La Sabana con 230 pacientes que estuvieron hospitalizados durante dos o más días por mala administración de medicamentos, 130 presentaron problemas moderados relacionados a: 17% dificultades cardíacas; 15% problemas neurológicos; 13% problemas respiratorios; 12,2% diabetes; 5,7% inmunosupresión, y 3,9%, dificultades renales. Los 100 casos restantes no registraron mayores complicaciones.

Respecto a los medicamentos que más se automedican los colombianos, estos son: los antidepresivos, los antiulcerosos y los antibióticos.

Otros datos que evidencian esta preocupante problemática revelan que al menos el 58% de los eventos adversos que se presentan por la mala administración o prescripción de medicamentos son prevenibles y que entre el 19 y 23% de los pacientes hospitalizados por esta causa pueden llegar a presentar problemas de salud 30 días después de haber sido dados de alta.

Estos números o cifras son prueba que algo no está funcionando bien y por eso llamo la atención, a través de este espacio, a médicos y especialistas, quienes están en la obligación de definir el tratamiento farmacológico dependiendo del caso de cada paciente y de suministrar de forma clara las cantidades y horarios en los que las personas deben consumir los medicamentos.

Y, además, invito a las personas a que sean más responsables con los medicamentos que consumen, que se informen sobre los efectos negativos que conllevan tomarse una pastilla o un jarabe a deshoras, suministrarse una dosis no adecuada o simplemente automedicarse.

Solo para tener en cuenta, se calcula que entre 20 y el 30% de los pacientes que toman dos o más medicamentos al día no se los administran bien, ya sea porque no consumen las dosis adecuadas o porque se los toman a deshoras.

Recuerde: soldado advertido no muere en guerra.

EE UU. **Ohio culpa a las farmacéuticas por alimentar crisis de opiáceos** (*Ohio blames drugmakers for fueling opioid crisis*)

Ver en Boletín Fármacos: **Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo Conducta de la Industria**

Aaron Smith

CNNMoney, 1 de junio de 2017

<http://money.cnn.com/2017/06/01/news/companies/ohio-opioid-addiction-lawsuit/index.html>

Traducido por Salud y Fármacos