

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 21, número 2, mayo 2018



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

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 Gelnciff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999079

Indice

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia y Uso Apropiado de Medicamentos 2018; 21 (2)

Investigaciones

Ictus isquémico. ¿Añadir clopidogrel a aspirina para prevenir la recurrencia? <i>Revue Prescrire</i> 2017; 37 (401): 209-210	1
¿Por qué se han estabilizado tres revisiones Cochrane de larga duración sobre las vacunas contra la influenza? <i>Cochrane</i> , 18 de enero de 2018	2
Lo que los ensayos con Gardasil podrían no haber detectado Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Investigaciones <i>Slate</i> , 17 de diciembre de 2017	4
El aborto médico en el ámbito comunitario <i>Prescrire International</i> 2017; 26(187): 269-273	4
Emtricitabina + tenofovir disoproxil (Truvada) para prevenir la transmisión del VIH <i>Prescrire International</i> 2017; 26 (187) 257-9	8
Transtornos del movimiento inducidos por medicamentos <i>Worst Pills Best Pills Newsletter</i> , febrero de 2018	10
Medicamentos que ocasionan aumento de peso <i>Worst Pills Best Pills Newsletter</i> , diciembre de 2017	13
Excipientes peligrosos: demasiada poca información Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Investigaciones <i>Revue Prescrire</i> 2017; 37 (405): 543-544	15
Clozapina para tartar la esquizofrenia resistente: Utilizar con mucho cuidado <i>Worst Pills Best Pills Newsletter</i> , febrero de 2018	15
Desmopresina en aerosol nasal. Demasiado peligrosa para tartar la nicturia <i>Worst Pills Best Pills Newsletter</i> , diciembre de 2017	18
No use fentanilo para el dolor no relacionado con el cáncer <i>Worst Pills Best Pills Newsletter</i> , febrero de 2018	20
La tendencia de utilización de gabapentinoides y sus riesgos <i>FarmacosKm0</i> , 27 de enero de 2018	21
Guanfacina (Intuniv) y el trastorno de déficit de atención e hiperactividad <i>Revue Prescrire</i> 2017; 37 (403): 229-332	21
Milnacipran para la fibromialgia: No lo utilice <i>Worst Pills Best Pills Newsletter</i> , enero de 2018	24
Mirabegron (Myrbetriq) para la vejiga hiperactiva: No lo utilice <i>Worst Pills Best Pills Newsletter</i> , enero de 2018	26
No utilice olmesartan para la hipertensión. <i>Worst Pills Best Pills</i> , enero de 2018	29
Pramlintida: Medicamento peligroso par la diabetes – No lo utilice <i>Worst Pills Best Pills Newsletter</i> , diciembre de 2017	30
Rifaximina (XIFAXAN): Otra mala elección para tratar el síndrome del intestino irritable <i>Worst Pills Best Pills Newsletter</i> , diciembre de 2017	32
Selexipag (Upravi) e hipertensión arterial pulmonar <i>Revue Prescrire</i> 2017; 37 (403): 337	35
Nueva combinación para el tratamiento de la hepatitis C con precio accesible muestra una tasa de curación del 97% Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Investigaciones <i>DNDi</i> , 12 de abril de 2018	36

Entrevistas

Conversación en el Centro de Evaluación e Investigación de medicamentos: Evaluando el riesgo de las interacciones entre medicamentos Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Entrevistas	36
---	----

Solicitudes y Retiros del Mercado

Public Citizen aplaude la recomendación del Comité de la Agencia Europea de Medicamentos de prohibir soluciones IV peligrosas, e insta a la FDA a hacer lo mismo	36
La EMA suspende y retira Zinbryta, un medicamento para la esclerosis múltiple	37
Retiran Limbrel por las advertencias de la FDA	37
Pulmosan. El medicamento ‘Pulmosan’ puede afectar su salud: Invima	38
Vitacerebrina francesa. Invima lanza alerta sobre ‘vitacerebrina francesa’	38

Solicitudes y Cambios al Etiquetado /Ficha Técnica

La FDA actualiza las advertencias para los antibióticos que contienen fluoroquinolonas que se inyectan o se toman por vía oral debido a efectos secundarios discapacitantes	38
La FDA exige cambios en las etiquetas para la prescripción de medicamentos opioides contra la tos y el resfriado para restringir su uso en adultos de 18 años y mayores	39

Reacciones Adversas e Interacciones

Benzodiazepinas: neumonía <i>Revue Prescrire</i> 2017; 37(405):507	41
Gliptinas y pancreatitis <i>Revue Prescrire</i> 2017; 37(402):262	41
Levotiroxina: ataques de pánico <i>Revue Prescrire</i> , 2017;37 (404): 426	41

Otros temas de farmacovigilancia

La acción conjunta europea sobre resistencia a los antimicrobianos e infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria presenta la web www.eu-jamrai.eu	42
El CHMP de EMA rechaza dos medicamentos aprobados por la FDA en 2017 Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras en Europa	43
España. La eficacia de la vacuna de la gripe pincha esta temporada	43

Prescripción

Como reducir el riesgo de errores de prescripción	44
Todo lo que crees saber sobre la depresión ¿Es incorrecto? En este extracto de su nuevo libro, Johann Hari, que tomó antidepresivos durante 13 años, aboga por un nuevo enfoque	45
¿Cómo afrontar un paciente con dependencia a benzodiazepinas en atención primaria? Estrategias para la deshabituación	48
La OMS advierte del alto nivel de resistencia a los antibióticos	49
Prescripción frecuente de antibióticos no recomendados durante el embarazo	49
Los daños por benzodiazepinas no se toman en cuenta, especialmente en adultos mayores	50
Cefaleas y migraña. Algoritmo de tratamiento	51
Diabetes tipo 2. El valor objetivo de HbA1c no debe ser demasiado bajo <i>Revue Prescrire</i> 2017; 37(402):295	51
Hipertensión. Sobrediagnóstico y sobretratamiento: crítica a los nuevos criterios diagnósticos de hipertensión arterial y tensión arterial elevada	52
Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo	52
En el NHS ocurren más de 200 millones de errores de medicación al año, dicen los investigadores	53
Frecuencia y nivel de evidencia utilizada en las recomendaciones de la Red Nacional Integral del Cáncer, más allá de la aprobación de la FDA	54
Deprescribir medicamentos para adultos mayores	54

Distribuidoras y Compras

EE UU. La calidad de la insulina preocupa a los expertos en diabetes	56
EE UU. Beneficios ocultos en la cadena de suministro de medicamentos de venta con receta	57
Argentina. Se crea la comisión asesora técnica de compra conjunta de medicamentos e insumos	58

Farmacias

Argentina. El lobby de Quintana por Farmacity, de los principales conflictos de interés en el gobierno nacional	58
Argentina. Avanza el freno legislativo a Farmacity	59
Canadá. Ex presidentes de la entidad que vigila a los farmacéuticos recibieron pagos cuestionables de compañía farmacéutica Ver en Boletín Fármacos: Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo Litigación y Multas	59

Colombia. Buen año en droguerías, de la mano de bebidas y golosinas. En medio de la caída del gasto, este canal de comercio sobresalió en ventas en el 2017.	59
EE UU. GlaxoSmithKline obtiene un acuerdo de venta con CVS, distribuyendo Shingrix a miles de farmacias Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Industria y Mercado	60
España. Aulas de salud: cuando la farmacia se hace escuela	60
Perú. El impacto del monopolio en el sector farmacias lo sufrirán los más pobres	61

Utilización

Lanzan una píldora digital que envía a los médicos datos de sus pacientes	63
EE UU. Asilos de ancianos abusan del uso de drogas para controlar a residentes	64
España. El 20% de tratamientos prescritos no salen de la farmacia	65
El sudeste de Asia es un "punto clave" para el abuso de antibióticos, dice un funcionario de la FAO	66

Investigaciones

Ictus isquémico. ¿Añadir clopidogrel a aspirina para prevenir la recurrencia?

Ischaemic Stroke: addition of clopidogrel to aspirin to prevent recurrence?

Revue Prescrire 2017; 37 (401): 209-210

Traducido por Salud y Fármacos

- En un ensayo aleatorizado realizado en China, la terapia dual de tres semanas con aspirina + clopidogrel, iniciada al día siguiente de un ictus menor o de un ataque isquémico transitorio con alto riesgo de recurrencia, pareció tener un efecto favorable en comparación con aspirina en monoterapia, pero sin un efecto probado sobre la mortalidad o el grado de discapacidad. Sin embargo, parece que en este ensayo se minusvaloró el riesgo de hemorragia, lo cual debilita sus resultados.
- Otros datos han demostrado que el tratamiento de un año con aspirina + clopidogrel no tiene un balance riesgo-beneficio mejor que la aspirina en monoterapia. Tras un ictus isquémico, aspirina sigue siendo el fármaco antiagregante plaquetario de primera elección.

Tras un ictus isquémico o un ataque isquémico transitorio (AIT), los pacientes presentan un riesgo alto de recurrencia, particularmente durante las primeras semanas [1].

Para aquellos pacientes sin embolismo de origen cardíaco, como una válvula protésica o fibrilación auricular, un agente antiagregante plaquetario es el antitrombótico de primera elección para reducir la mortalidad y prevenir la recurrencia. Aspirina (75 mg a 325 mg al día) es el fármaco de primera elección. Clopidogrel es una alternativa, especialmente para pacientes alérgicos o con intolerancia gastrointestinal a aspirina [1,2]. Según nuestro análisis de 2013, la terapia dual con antiagregantes plaquetarios - aspirina + clopidogrel - no pareció ser más efectiva en la reducción de la mortalidad o del grado de discapacidad que la aspirina en monoterapia o clopidogrel en monoterapia. Las hemorragias graves son más frecuentes con la terapia dual [2].

¿Hay alguna nueva evaluación de datos disponibles sobre la terapia dual con aspirina + clopidogrel durante la fase aguda del ictus isquémico? Para responder a esta pregunta, buscamos las revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados que se han publicado desde 2012.

En un ensayo, menos ictus con un curso corto de terapia dual. El ensayo aleatorizado y de doble ciego Chance comparó la terapia dual con aspirina + clopidogrel frente a aspirina en monoterapia tras un ictus isquémico menor (72% de los pacientes) o un AIT con un riesgo alto de recurrencia (a) [3]. Este ensayo multicéntrico se realizó en China.

Los pacientes con fibrilación auricular, una válvula cardíaca protésica, malformación vascular o una hemorragia gastrointestinal o cerebral previa fueron excluidos del ensayo. Se inscribió a un total de 5.170 pacientes mayores de 40 años [3].

Todos los pacientes recibieron una dosis de aspirina de entre 75 mg y 300 mg, a discreción del doctor, en el plazo de 24 horas tras

el ictus. Los pacientes en el grupo de aspirina en monoterapia recibieron posteriormente aspirina 75 mg/día + placebo durante 90 días. Los pacientes en el grupo de terapia dual recibieron 300 mg de clopidogrel además de aspirina en el primer día, al segundo día clopidogrel 75 mg/día + aspirina 75 mg/día durante 21 días, y posteriormente recibieron clopidogrel + placebo hasta el día 90. En otras palabras, después de tres semanas, se comparó aspirina en monoterapia con clopidogrel en monoterapia. No puede descartarse el sesgo relacionado con las diferentes dosis de aspirina administradas en el primer día [3].

Después de 3 meses, la mortalidad fue similar en ambos grupos: 0,4% [3]. El ictus isquémico o hemorrágico (el criterio de valoración principal) fue menos frecuente en el grupo aspirina + clopidogrel: 8,2% frente al 11,7% en el grupo aspirina en monoterapia ($p < 0,001$). La diferencia entre los grupos fue evidente en los días posteriores al ictus menor o AIT inicial [3]. La incidencia de hemorragia moderada o severa de cualquier tipo fue similar en ambos grupos, con una incidencia de ictus hemorrágico del 0,3% [3]. No se notificaron los resultados sobre discapacidad.

Un año después de la inscripción, es decir, nueve meses tras haberse concluido el ensayo, aproximadamente un 75% de los pacientes en ambos grupos tomaba aspirina en monoterapia. Durante el año, el 10,6% de los pacientes incluidos inicialmente en el grupo de terapia dual había experimentado un ictus, frente al 14% en el grupo de aspirina en monoterapia ($p = 0,006$); la mortalidad permaneció sin diferencias entre los grupos [4].

En un ensayo con baja potencia estadística: sin beneficio después de 30 días. El ensayo aleatorizado y de doble ciego Compress inscribió pacientes que habían tenido un ictus isquémico relacionado con arteriosclerosis de las *grandes arterias* en las 48 horas previas [5]. Todos los pacientes recibieron una dosis de carga de 300 mg de aspirina en el primer día, y a continuación el grupo de terapia dual recibió aspirina 100 mg/día + clopidogrel 75 mg/día y el grupo control recibió aspirina 100 mg/día + placebo durante 30 días. Este ensayo multicéntrico se realizó en Corea del Sur. Se inscribió a un total de 358 pacientes con una edad media de 67 años. La mitad de los pacientes había tenido un ictus menor (a)[5].

Después de un mes, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de frecuencia de recurrencia de ictus isquémico o hemorrágico o un criterio de valoración compuesto por muerte por causa cardiovascular, ictus o infarto de miocardio no fatal [5]. Otro criterio de valoración fue la discapacidad, medida según la escala de Rankin modificada (b), pero no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos después de un mes. El criterio de valoración principal fue nuevas lesiones isquémicas sintomáticas o asintomáticas en técnicas de diagnóstico por imagen, que fue de aproximadamente el 36% en ambos grupos [5].

Se notificó hemorragia en el 16% de los pacientes en el grupo de terapia dual frente al 11% en el grupo de aspirina en monoterapia. Los casos de hemorragia severa tuvieron lugar en siete pacientes en el grupo de terapia dual frente a dos pacientes en el grupo de aspirina en monoterapia. Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa.

La baja potencia estadística de este ensayo hace imposible descartar que haya diferencias tangibles entre los riesgos y beneficios de estos tratamientos (c)[5].

A largo plazo: sin ventajas con aspirina más clopidogrel. Una revisión sistemática identificó ensayos aleatorizados de doble ciego que compararon el tratamiento de aspirina + clopidogrel durante al menos un año tras un ictus isquémico, frente a aspirina en monoterapia (dos ensayos; 7.340 pacientes) o frente a clopidogrel en monoterapia (un ensayo; 7.599 pacientes) [6].

Ni el ictus (isquémico y hemorrágico combinado) ni otros eventos cardiovasculares fueron menos frecuentes tras más de un año de terapia dual en comparación con uno de los fármacos en monoterapia. La terapia dual redujo la incidencia de ictus isquémico (riesgo relativo, RR: 0,88; intervalo de confianza del 95%, IC95: 0,78-0,98), pero aumentó la incidencia de ictus hemorrágico (RR: 1,67; IC95: 1,10-2,56) [6]. No se notificaron los resultados sobre la discapacidad.

En la práctica. Resultados poco convincentes: aspirina sigue siendo la mejor terapia antiagregante plaquetaria a largo plazo. A finales de 2016, según los resultados de un ensayo clínico de gran tamaño, la adición de clopidogrel a aspirina durante las primeras tres semanas tras un ictus isquémico previene algunas recurrencias adicionales. Pero su efecto sobre la mortalidad o la prevención de la discapacidad no está probado. La terapia dual antiagregante plaquetaria no aumentó significativamente el riesgo de hemorragia en este ensayo, lo cual resulta inesperado dado que otros datos han mostrado un riesgo mayor con aspirina + clopidogrel que con aspirina en monoterapia. Esto debilita los resultados de este ensayo. En ausencia de confirmación de otro ensayo clínico con una potencia estadística adecuada, el beneficio de la terapia combinada con aspirina + clopidogrel tras un ictus sigue siendo incierto. A largo plazo, datos sólidos han confirmado que la monoterapia con aspirina es la terapia antiagregante plaquetaria de primera elección tras un ictus isquémico.

Notas

a- Ictus isquémico menor se definió como una puntuación inferior a 3 en la *Escala NIHSS* (National Institute of Health Stroke Scale). La puntuación de la escala NIHSS oscila entre 0 y 42, donde una puntuación alta indica una deficiencia severa. Un riesgo alto de recurrencia tras un AIT se definió como una puntuación ABCD2 de 4 o más. El cálculo de esta puntuación se basa en la edad del paciente, la presión arterial, las características clínicas, la presencia o ausencia de diabetes, y la duración del AIT. La puntuación ABCD2 oscila de 0 a 7 [refs. 3,7,8].

b- La escala Rankin modificada mide el grado de discapacidad tras un ictus. Tiene siete niveles, con una puntuación de 0 (sin déficit neurológico) a seis (muerte) [ref. 7].

c- Los resultados del ensayo Point se esperan en 2018. El ensayo compara la combinación aspirina + clopidogrel frente a aspirina, iniciado en las 12 primeras horas tras el ictus, en aproximadamente 5.800 pacientes, principalmente en Norte América y Europa [ref. 9].

Búsqueda bibliográfica de Prescrire hasta el 29 de septiembre de 2016.

Referencias

1. Prescrire Rédaction "Après un AVC ischémique: prévention des récurrences. L'essentiel des soins de premier choix" *Premiers Choix Prescrire*, actualización abril de 2015: 5 páginas.
2. Prescrire Editorial Staff "Antithrombotic drugs and ischaemic stroke. Thrombolysis for some patients, aspirin in nearly all cases" *Prescrire Int* 2013; 22 (143): 270-271.
3. Wang Y et al. "Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack" *N Engl J Med* 2013; 369 (1): 11-19.
4. Wang Y et al. "Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial. One-year outcome" *Circulation* 2015; 132 (1) 40-46.
5. Hong KS et al. "Recurrent ischemic lesions after acute atherothrombotic stroke. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone" *Stroke* 2016; 47 (9): 2323-2330.
6. Zhang Q et al. "Aspirin plus clopidogrel as secondary prevention after stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis" *Cerebrovasc Dis* 2015; 39: 13-22.
7. Prescrire Rédaction "Des échelles utilisées pour évaluer les séquelles d'un accident vasculaire cérébral" *Rev Prescrire* 2004; 24 (248): 178.
8. Prescrire Rédaction "Accident vasculaire cérébral: les signes cliniques initiaux. Évaluer méthodiquement les signes recueillis en urgence" *Rev Prescrire* 2011; 31 (328): 123-127.
9. "Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial"; www.pointtrial.org acceso 17 de noviembre de 2016.

¿Por qué se han estabilizado tres revisiones Cochrane de larga duración sobre las vacunas contra la influenza?

(*Why have three long-running Cochrane Reviews on influenza vaccines been stabilised?*)

Cochrane, 18 de enero de 2018

<http://community.cochrane.org/news/why-have-three-long-running-cochrane-reviews-influenza-vaccines-been-stabilised>

Traducido por Salud y Fármacos

El mismo equipo de autores principales ha realizado tres revisiones de larga duración de Cochrane que se centran en la prevención de la influenza en adultos sanos, niños sanos y ancianos. El protocolo de revisión más antiguo se publicó por primera vez hace 20 años.

Con el paso de los años, las revisiones han ido acumulando pruebas y se ha logrado una estabilidad cada vez mayor en sus conclusiones. 'Estable' es un término que se utiliza en las

publicaciones para indicar que es poco probable que los resultados cambien con la inclusión de nuevos estudios, es decir, hay mucha certeza en los resultados.

Las revisiones de la vacuna contra la influenza presentan una situación algo diferente. Los lectores notarán que hay algunos resultados importantes donde tenemos poca o ninguna información. También pueden ver que para algunas medidas de influenza y 'enfermedad similar a la influenza' (ILI), tenemos

evidencia de baja certeza. Hemos llegado al punto en que la evidencia no muestra nada diferente a lo que ha venido mostrando durante varios años. Tenemos diversos grados de certeza sobre los efectos de la vacunación contra la influenza y la ILI, pero persiste un vacío en nuestra comprensión sobre cómo las vacunas afectan las consecuencias de la influenza. Para cada revisión, el impacto de los estudios individuales se documenta en el Cuadro resumen 1 "Estudios incluidos en las diversas versiones de esta revisión y su impacto en nuestras conclusiones". Este mes, las tres revisiones aparecen en su último formato actualizado y estabilizado [1,2,3]. Aunque no creemos que su actualización periódica complete el conocimiento, nuestra decisión de estabilizar es condicional. Las tres revisiones no se actualizarán nuevamente a menos que se cumplan ciertos criterios.

En primer lugar, si se realiza otro ensayo clínico que cumpla los criterios de inclusión. Recientemente se han realizado pocos ensayos de interés, ya que algunos consideran que la comparación con un control inactivo no es ético. En los ancianos, el último ensayo completo data de hace casi dos décadas. Nuestras búsquedas no han podido encontrar ensayos en curso relevantes.

Una segunda condición es la introducción de una nueva generación de vacunas, que utilicen nuevas tecnologías. Esto es posible dado que se están desarrollando varias tecnologías nuevas, como las vacunas que contienen fragmentos del "tallo" del antígeno de la hemaglutinina en la superficie del virus (las llamadas vacunas específicas del tallo) [4].

La tercera condición es más compleja: si se desarrolla y se testa un nuevo paradigma causal para ILI e influenza. Actualmente, se necesita una infraestructura muy grande a nivel mundial para cada año ir produciendo nuevas vacunas para abordar los cambios de los antígenos virales, y para abordar la débil persistencia de la respuesta de anticuerpos en los individuos. Sin embargo, los programas de selección y producción de vacunas se basan en suposiciones etiológicas que no son ni explicativas ni predictivas, como se muestra en nuestras revisiones.

En general, el conjunto de datos más grande que se ha acumulado hasta la fecha proviene de ensayos realizados en la población con menos probabilidades de beneficiarse de las vacunas, pero con mayor probabilidad de producir inmunidad: adultos sanos. En los ensayos en adultos sanos, una alta respuesta serológica se combina con un efecto clínico muy pequeño (71 adultos sanos deben vacunarse para evitar que uno de ellos tenga gripe). Este efecto débil no puede explicarse simplemente por la falta de coincidencia de los antígenos vacunales con los virus salvajes. Se observa un efecto mayor en niños mayores de dos años (cinco niños necesitan vacunarse para prevenir un caso de influenza, aunque existe una gran incertidumbre en torno a estas estimaciones). Hay poca evidencia sobre la prevención de complicaciones, la transmisión o el tiempo que los afectados tienen que dejar de trabajar. Otras revisiones han sacado conclusiones similares [5].

Durante la estabilización, actualizamos la evidencia de los estudios aleatorizados, pero por primera vez decidimos no actualizar la gran base de datos observacionales. El conjunto de datos observacionales sigue apareciendo en las revisiones, pero

solo como un registro histórico de versiones anteriores. Los estudios observacionales se incluyeron en las revisiones hace más de una década con la esperanza de que pudieran proporcionar datos de daños a largo plazo y poco frecuentes, y mejorar la validez externa de la evidencia del ensayo. Resultó ser de tan baja calidad que sus conclusiones no fueron concluyentes ni confiables.

El ejemplo más importante es el estudio de casos negativos para evaluar la eficacia de la vacuna contra la influenza post hoc (es decir, después de una temporada de influenza) mediante la recopilación de datos de un programa de vigilancia. Este diseño del estudio, que es similar a un estudio de casos y controles, selecciona casos de influenza (casos de ILI que dieron positivo para influenza) y controles (casos de ILI que dieron negativo) y calcula la odds ratio (OR) relevante de exposición a la vacuna de esa temporada. La estimación de la eficacia de la vacuna se deriva de esta OR utilizando una fórmula estándar (eficacia de la vacuna = 1 - OR%).

Sin embargo, a pesar de su popularidad institucional [6,7] estudios con diseños de casos negativos tienen una importancia limitada para la salud pública porque el diseño no prueba la eficacia en el mundo real, sino la eficacia de la vacuna en el laboratorio (la capacidad de la vacuna para generar un resultado negativo en la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]). Tanto los casos como los controles son sintomáticos, por lo que cualquier prevención se centra exclusivamente en la negatividad de PCR.

Además, no se pueden derivar medidas de efecto absolutas en la salud pública (como la reducción absoluta del riesgo [ARR] y su medida recíproca, el número necesario de personas que hay que vacunar para prevenir un caso [NNV]) porque las tasas de infección y circulación viral no son parte del cálculo de las estimaciones del efecto. También hay problemas con los supuestos matemáticos de este diseño (para más detalles, consulte las revisiones). Los estudios de casos negativos ilustran el acercamiento estrecho y retrospectivo para estudiar los virus de la influenza a expensas de la ILI general - el grupo de enfermedades que interesa a los pacientes y sus médicos. El cálculo retrospectivo de las estimaciones relativas de la eficacia en el laboratorio puede ser de interés para la toma de decisiones futuras sobre la composición de las vacunas, pero su relevancia para las decisiones cotidianas parece cuestionable.

La suposición subyacente de que la vacuna contra la influenza no afecta el riesgo de tener una infección no-influenza no concuerda con un informe reciente del seguimiento de un ensayo de Cowling et al. [8]. En 115 participantes, los que recibieron vacunas trivalentes contra la influenza tenían mayor riesgo de infección respiratoria aguda, asociada a infección confirmada por el virus respiratorio sin influenza (RR, 4,40; IC del 95%, 1,31-14,8) en comparación con los receptores de placebo. Los agentes fueron principalmente rinovirus y coxsackie / echovirus; los episodios de ILI ocurrieron poco después del pico de actividad de la influenza.

El registro anual vigente de vacunas candidatas contra la influenza se basa en su capacidad para desencadenar una buena respuesta de anticuerpos. Pero las respuestas de anticuerpos son malos predictores de protección en el mundo real. Este es otro

ejemplo del uso de resultados intermedios en biomedicina, donde el impacto en los resultados clínicamente importantes sigue sin medirse o no se han demostrado en ensayos aleatorizados: complicaciones y muertes por influenza.

La respuesta simple es que no entendemos cuál es el objetivo. ¿Cuál es la amenaza de la influenza y qué podemos esperar de las vacunas?

El Programa Mundial de Influenza (GIP) de la OMS con su Sistema Global de Vigilancia y Respuesta a la Influenza (GISRS) es una red compleja de 143 centros nacionales de referencia y laboratorios especializados en 113 estados que monitorean los virus circulantes de la influenza. GISRS fue ideado y desarrollado para guiar la producción anual de la vacuna contra la influenza, y se hace hincapié principalmente en los virus de la influenza, sus variantes y las cepas emergentes.

Sin embargo, no existe un sistema confiable para monitorear y cuantificar la epidemiología y el impacto de ILI, el síndrome que se presenta clínicamente. Pocos estados producen datos confiables sobre el número de consultas médicas u hospitalizaciones por ILI, y ninguno relaciona estos datos con la proporción de las ILIs que se deben a influenza. No sabemos con certeza cuál es el impacto de las ILI, ni el impacto de la proporción de ILI causada por la influenza.

Los estudios prospectivos que distribuyen la positividad a la variedad de virus que probablemente causan ILI son poco frecuentes, ya que el interés se centra en la influenza. La cifra estándar que se suele citar de 36,000 muertes anuales en EE UU se basa en la categoría de "muertes respiratorias y circulatorias", que incluye todos los tipos de neumonía, incluyendo las secundarias a la ingestión de meconio o a infecciones bacterianas. Más recientemente, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE UU han propuesto estimaciones de impacto que oscilan entre 3,000 y 49,000 muertes anuales. Cuando se cuentan los certificados de defunción reales, las muertes por influenza en promedio son poco más de 1,000 por año. Entonces, la amenaza real es desconocida (pero probablemente sea pequeña) y también lo es la estimación del impacto de la vacunación.

La incertidumbre sobre la etiología de la ILI, su naturaleza caprichosa y la débil correlación entre inmunidad y protección, apuntan a posibles factores causales o concurrentes en la génesis de la ILI y la gripe. En otras palabras, la positividad del virus puede ser solo uno de los factores necesarios para que un caso de influenza o ILI se manifieste.

Esperamos ver si alguien tiene el interés o el coraje de desarrollar formas efectivas para controlar los síndromes virales de las vías respiratorias altas. Mientras tanto, nuestras revisiones seguirán siendo un testimonio del fracaso científico de la industria y los gobiernos para proporcionar los resultados clínicos más importantes para los pacientes.

Referencias

1. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub6.
2. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD004879. DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub5.
3. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, Rivetti A. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD004876. DOI: 10.1002/14651858.CD004876.pub4.
4. Treanor J. Influenza vaccination. *New England Journal of Medicine* 2016;375(13):1261-8. [DOI: 10.1056/NEJMcp1512870]
5. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases* 2012;12(1):36-44.
6. Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, Shay DK. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine. *Vaccine* 2013;31(30):3104-9.
7. Valenciano M, Ciancio BC, I-MOVE study team. I-MOVE: a European network to measure the effectiveness of influenza vaccine. *Eurosurveillance* 2012;17(39):pii=20281.
8. Cowling B, Fang V, Nishiura H, Chan K-H, Ng S, Ip DKM, et al. Increased risk of noninfluenza respiratory virus infections associated with receipt of inactivated influenza vaccine. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(12):1778-83.

Lo que los ensayos con Gardasil podrían no haber detectado (*What the Gardasil testing may have missed*)

Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Investigaciones

Frederik Joelving

Slate, 17 de diciembre de 2017

<https://slate.com/health-and-science/2017/12/flaws-in-the-clinical-trials-for-gardasil-made-it-harder-to-properly-assess-safety.html>

El aborto médico en el ámbito comunitario (*Medical abortion in the community setting*)

Prescrire International 2017; 26(187): 269-273

Traducido por Salud y Fármacos

Los procedimientos y restricciones legales deberían explicarse a las mujeres de manera clara.

Resumen

- En Francia, las mujeres tienen derecho a solicitar el fin de su embarazo. El aborto médico se permite en el ámbito hospitalario hasta cumplidas las 9 semanas de gestación, esto

es, nueve semanas después del primer día del último período menstrual. En el ámbito comunitario, el aborto se permite hasta las cinco semanas tras la concepción (siete semanas de gestación). El procedimiento lo realiza un médico o una comadrona en su consulta o centro de salud. ¿Cuál es la efectividad del aborto médico y cuáles son sus efectos adversos? ¿Cómo se lleva a cabo en el ámbito comunitario en

Francia? Revisamos las evidencias disponibles mediante la metodología estándar de *Prescrire*.

- El aborto médico se basa en la administración secuencial de dos fármacos orales: primero mifepristona, un antagonista de la progesterona, seguido por misoprostol, un análogo de la prostaglandina, tras 24-48 horas. Antes de las siete semanas de gestación, el aborto médico se considera efectivo (es decir, aborto completo sin necesidad de procedimientos adicionales) en alrededor del 96% de los casos. Los abortos incompletos a veces requieren evacuación quirúrgica.
- El sangrado vaginal comienza horas después de tomar misoprostol y a veces incluso antes de su ingesta. Potencialmente, se acompaña de intenso dolor pélvico o abdominal. Estos síntomas son una parte inherente al aborto inducido. Ibuprofeno es el analgésico de elección.
- Los efectos adversos de los fármacos abortivos empleados son principalmente gastrointestinales. Rara vez aparecen complicaciones infecciosas, hemorrágicas o del tracto genital. No se conocen efectos adversos a largo plazo derivados del aborto. Existen pocos estudios sobre sus efectos psicológicos.
- En el 0,5% de los casos, el embarazo permanece viable. Cuando esto ocurre, la ingesta de misoprostol conlleva un riesgo de malformaciones fetales graves.
- Algunas situaciones impiden la realización del aborto médico, en particular cuando deben evitarse los fármacos abortivos o las mujeres no pueden someterse de manera segura a este método abortivo.
- En Francia, la ley exige que se realicen 1 o 2 consultas antes del aborto médico, dos consultas para la administración de los fármacos y una consulta de seguimiento. En la práctica, a menudo algunas de estas consultas se combinan.
- Cuando una mujer solicita un aborto, es esencial que acuda a una consulta con un médico o una comadrona para poder tratar y explicar los procedimientos, de manera que ella pueda elegir el método más apropiado con total conocimiento de los hechos. Si la fecha de la concepción permite el uso de fármacos abortivos, la mujer ha de solicitarlos por escrito. Se comprueba su factor Rh para preparar la profilaxis en el caso de ser necesaria y así prevenir la aloimmunización.
- Las mujeres deben ser informadas de una manera clara de los posibles síntomas y de aquellos que requieren acudir a consulta médica.
- La consulta a los 14-21 días tras el aborto médico sirve para verificar que la gestación no ha progresado.
- En la práctica, el aborto médico proporcionado en el ámbito comunitario antes del final de la séptima semana de gestación es un método efectivo con pocas complicaciones graves, siempre y cuando la mujer comprenda completamente las ventajas y riesgos del método y tome una decisión informada.

En Francia, cualquier mujer o niña embarazada tiene derecho a solicitar un aborto. El aborto inducido se permite durante las

primeras 12 semanas tras la concepción, esto es, hasta un máximo de 14 semanas de gestación tras el primer día del último período menstrual normal [1,2]. Puede llevarse a cabo mediante métodos quirúrgicos o farmacológicos. Los abortos quirúrgicos sólo pueden realizarse en un hospital o en un centro de salud [1,2].

Un médico o comadrona cualificado y colegiado puede realizar el aborto médico en su consulta, en una clínica de planificación familiar o en un centro de salud hasta cumplidas las siete semanas (49 días) de gestación. En el ámbito hospitalario puede realizarse hasta cumplidas las nueve semanas de gestación [1-4]. A fecha de 2016, los límites temporales legales aplicables a los abortos médicos y quirúrgicos difieren entre los países europeos (ver Tabla 1).

Cuadro 1. Límites temporales legales para el aborto en países europeos seleccionados, en semanas tras la concepción, a fecha de 23 de diciembre de 2016 (1,2).

País	Aborto quirúrgico (semanas)	Aborto médico (semanas)
Bélgica	12	5
Francia	12	7
Alemania	12	7
Gran Bretaña	24	24
Países Bajos	22	22
España	14	14
Suiza	10	7

Entre los abortos realizados en Francia en 2015, cerca del 60% fueron abortos médicos y el 18% se realizaron fuera del ámbito hospitalario [5].

¿Cuál es la efectividad del aborto médico y cuáles son sus efectos adversos? ¿Cómo se lleva a cabo en el ámbito comunitario en Francia? Para contestar estas preguntas, revisamos las evidencias disponibles mediante la metodología estándar de *Prescrire*.

La administración secuencial de dos fármacos con efectos sinérgicos

La provisión del aborto médico en el ámbito comunitario se basa en la administración secuencial de dos fármacos. El primer fármaco es el antagonista de la progesterona mifepristona, el cual induce una necrosis endometrial, la síntesis de prostaglandinas, contracciones uterinas y ablandamiento cervical. El segundo fármaco es misoprostol, un análogo sintético de la prostaglandina natural E1, que provoca contracciones uterinas y dilata el cérvix [6-10].

200 mg de mifepristona seguidos de 400 mg de misoprostol.

Para el aborto médico antes del 49º día de gestación, se ingieren 200 mg de mifepristona oral, seguidos de 400 mg de misoprostol por vía oral, sublingual o bucal 24-48 después. Para la administración oral, los comprimidos se depositan entre la encía y el carrillo y los fragmentos restantes se tragan pasados 30 minutos. (a) [10-12].

Efectivo, sin necesidad de tratamiento adicional, en el 96% de los casos. Una revisión sistemática identificó estudios que evaluaban la eficacia del aborto médico con el uso conjunto de

mifepristona y misoprostol (13 estudios con un total de 7.686 mujeres). La eficacia, definida como el aborto médico completo sin necesidad de cirugía, se redujo con la edad gestacional: alrededor del 96% hasta las siete semanas de gestación y del 85% cuando se realizó tras las 8 semanas de gestación (diferencia estadísticamente significativa) [13].

La expulsión del embrión se produjo en las seis primeras horas tras la ingesta de misoprostol en alrededor del 70% de las mujeres, y en el primer día en el 91% de los casos [13].

Si no se consigue el aborto completo, a veces es necesario tratamiento quirúrgico adicional. No se ha demostrado la eficacia de la administración de una segunda dosis de misoprostol si la expulsión no ha comenzado horas después de la primera dosis [7, 12].

Síntomas asociados con el aborto inducido y efectos adversos de los fármacos empleados

Casi todas las mujeres experimentan síntomas durante el aborto médico. Algunos síntomas están relacionados con la finalización del embarazo y la expulsión del embrión, mientras que otros son efectos adversos derivados de los fármacos abortivos [14]. La mortalidad asociada al aborto inducido es muy baja, independientemente del método empleado: unas tres muertes por millón de abortos según un estudio británico [15].

Sangrado, dolor. Durante el aborto médico se produce abundante sangrado vaginal pocas horas después de administrar misoprostol. Es un sangrado generalmente mayor al de un sangrado menstrual normal, similar al sangrado sufrido en el aborto espontáneo, y puede contener coágulos y otros restos. A veces el sangrado ocurre antes, cuando la mujer sólo ha tomado mifepristona. Se acompaña de contracciones dolorosas del útero. Estos síntomas se consideran parte inherente del aborto inducido [6,7,14-16].

El 90% de las mujeres declara sentir dolor con una duración entre medio día y tres días [17]. Según un estudio realizado con 453 mujeres que se habían sometido al aborto médico, el 27% notificó dolor intenso al tercer día tras el procedimiento y el 27% estaban preocupadas por la abundancia del sangrado. Los antecedentes de menstruaciones dolorosas y la edad joven se asociaron a una mayor intensidad dolorosa [14].

El sangrado no implica que el embarazo se haya interrumpido [16]. Incluso cuando el sangrado tiene lugar antes de la ingesta de misoprostol, es importante administrar este segundo fármaco.

Alrededor de una quinta parte de las mujeres siguen sangrando dos semanas después del aborto [15]. En aproximadamente el 1% de los abortos médicos se realiza un procedimiento quirúrgico, habitualmente una aspiración intrauterina con bomba de vacío, para tratar el sangrado excesivo [7,15,18]. No identificamos ningún estudio en nuestra búsqueda bibliográfica que cuantificara el riesgo de sangrado grave tras el aborto médico. Según los datos de cohortes procedentes de varios países, para todos los métodos abortivos combinados, el sangrado grave con necesidad de transfusión tiene lugar en uno de cada 1.000 abortos realizados antes de la séptima semana de gestación [7,15,17].

Resulta de utilidad ofrecer a las mujeres una serie de directrices simples para ayudarlas a valorar la gravedad del sangrado tras el aborto. Por ejemplo, se les puede aconsejar consultar a un médico si su sangrado requiere al menos dos compresas grandes en una hora durante dos horas consecutivas, si se sienten mareadas o aturdidas, o si incrementa su frecuencia cardíaca [7,18].

Por el contrario, sangrados leves o la ausencia del mismo sugieren que el aborto ha fracasado [15].

Trastornos gastrointestinales relacionados con los fármacos.

Los fármacos empleados en el aborto médico pueden provocar trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos) así como cefalea, mareos, fiebre, escalofríos y erupción cutánea [6-8].

Se han notificado casos raros de efectos adversos cardíacos graves (infarto de miocardio, ictus o angina) con misoprostol, incluso tras una sola dosis. El riesgo parece ser mayor en las mujeres con factores de riesgo cardiovascular, tales como obesidad, tabaco o edad superior a los 35 años [19]. El uso de dosis altas de misoprostol vaginal parece incrementar el riesgo de efectos adversos isquémicos [19].

Complicaciones infecciosas raras. Se han notificado complicaciones infecciosas del aborto médico en aproximadamente un 1% de los casos [7,18]. Las infecciones graves, mortales o que requieren hospitalización son raras: aproximadamente una por cada 10.000 casos según un estudio retrospectivo [18].

La aparición de fiebre, taquicardia, dolor pélvico o abdominal intenso, malestar general o mal olor vaginal en las primeras 24 horas tras la administración de misoprostol son sugestivos de una infección [7,18].

Riesgo de malformaciones fetales si el embarazo continúa.

Cuando el aborto médico fracasa, algunas mujeres eligen continuar con su embarazo [20]. En un estudio retrospectivo realizado por los servicios de planificación familiar de EE UU, que analizó unos 230.000 abortos médicos, la tasa de continuación del embarazo tras someterse a un aborto médico con mifepristona y misoprostol fue de aproximadamente cinco casos por cada 1.000 [21].

En estudios en animales se ha demostrado la teratogenicidad de la mifepristona [6]. Existe información limitada sobre las consecuencias de la administración de mifepristona sin misoprostol en el primer trimestre del embarazo, pero ésta sugiere un posible riesgo de malformaciones neurológicas [6, 22, 23].

Se ha demostrado la teratogenicidad de misoprostol en estudios con animales [20]. Se han notificado malformaciones graves cuando misoprostol se ha utilizado sin supervisión médica para inducir el aborto en países donde el aborto no está legalizado: malformaciones de nervios craneales, especialmente del par VI y VII, característico del síndrome de Möbius; y varias malformaciones en extremidades [20]. Según un estudio realizado por el CRAT, Servicio Francés de Información sobre la Teratogenicidad, la incidencia de estas malformaciones es difícil de determinar con precisión con los datos existentes, pero podría

ser de alrededor del 2% [24]. Su teratogenicidad parece deberse a la interrupción mecánica de la circulación vascular fetal [20,24].

Sin impacto en los embarazos sucesivos. Según varios estudios epidemiológicos, las mujeres que se sometieron a abortos médicos no tienen mayor riesgo de infertilidad, embarazo ectópico, aborto espontáneo, placenta previa, parto pretérmino o cáncer de mama [7,15,18,25].

Impacto psicológico: sin comparación frente al aborto quirúrgico. Para la mayoría de las mujeres, la decisión de finalizar un embarazo y el procedimiento en sí son estresantes y causan un gran estrés emocional. Las reacciones de la mujer dependen de muchos factores personales como son, por ejemplo, la presión en la toma de decisiones sobre el embarazo, la falta de apoyo, la violencia de género, el bajo nivel socioeconómico y el desasosiego moral sobre el aborto [18]. El nivel de apoyo proporcionado por los profesionales sanitarios también juega un papel importante.

Existen pocos estudios sobre los efectos psicológicos del aborto médico. No hallamos ningún estudio en nuestra búsqueda bibliográfica que comparara la experiencia y el impacto psicológico del aborto médico frente al quirúrgico.

En estudios epidemiológicos existe una evidencia débil de que los trastornos psicológicos no son más frecuentes en mujeres que tuvieron un aborto frente a aquellas que dieron a luz [26].

Identificar situaciones en las que el aborto médico debería evitarse

El aborto médico no debe realizarse en el ámbito comunitario cuando hay un aumento del riesgo de complicaciones graves: embarazo ectópico (o masa aneja no identificada); aumento del riesgo de sangrado (trastorno hemorrágico conocido o terapia anticoagulante actual); anemia severa; o alergia a uno de los fármacos [7, 27]. Cuando el embarazo es viable a pesar de la presencia de un dispositivo intrauterino, el dispositivo debe extraerse antes de iniciar el aborto médico [18].

El aborto médico también debe evitarse en el ámbito comunitario en situaciones en las cuales hay dudas sobre la capacidad de adhesión de la paciente al protocolo y sobre su seguridad si surgieran complicaciones: dificultad para comprender el procedimiento; ciertos trastornos psicológicos o condiciones sociales precarias; ausencia de un adulto que pueda proporcionar cualquier ayuda necesaria durante la administración de misoprostol y durante la fase de expulsión; o incapacidad para acudir a la consulta de seguimiento [7,27]. En dichos casos, el aborto médico puede realizarse bajo supervisión médica en el hospital.

La mayoría de los estudios sobre el aborto médico han excluido mujeres con anemia, trastornos respiratorios, renales o hepáticos graves, hipertensión arterial no controlada, o enfermedad cardiovascular [7].

La lactancia, el embarazo gemelar y la obesidad no son contraindicaciones del aborto médico [7, 10, 18].

En la práctica. Explicar completamente las opciones, de manera que las pacientes puedan tomar una decisión informada sobre el método

En Francia, las mujeres que solicitan un aborto antes de la finalización de la séptima semana de gestación pueden elegir someterse a un aborto médico en el ámbito comunitario. Es un método efectivo, y las complicaciones graves son raras. Cuando una mujer solicita este procedimiento, es importante tomarse el tiempo necesario para proporcionar información detallada y realizar una valoración clínica exhaustiva, así como tranquilizarla, identificar situaciones en las que el procedimiento resulta inapropiado y prevenir complicaciones.

Durante las consultas que preceden a un aborto, los profesionales sanitarios deben explicar los distintos aspectos de los métodos disponibles y dar a la mujer el tiempo suficiente para asimilar completamente esta información, de manera que pueda tomar una decisión informada. Ella debe saber: lo que implica el aborto médico; que el sangrado y el dolor son probables; las complicaciones potenciales del procedimiento; el riesgo de fracaso y de la necesidad de un procedimiento adicional para interrumpir el embarazo; y del riesgo de teratogenicidad si ella decide continuar con el embarazo tras tomar los fármacos. Otros aspectos que considerar incluyen si ella tendrá suficiente apoyo durante el procedimiento, si necesitará anticoncepción para prevenir otro embarazo no planificado, y el riesgo de infecciones de transmisión sexual.

Revisión producida de forma colectiva por el Equipo Editorial de *Prescrire*: sin conflictos de intereses

Notas

a- Misoprostol es efectivo cuando se administra vía oral, sublingual, bucal o vaginal. En Francia, sólo se autoriza el uso de la vía oral. El uso bucal o sublingual es más efectivo, pero provoca más trastornos gastrointestinales. Se han atribuido casos raros de shock séptico causados por distintas especies de *Clostridium*, algunos de ellos mortales, a la administración vaginal de misoprostol [referencias 12, 9]

Búsqueda bibliográfica y metodología

Efectuamos búsquedas de revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica sobre el aborto médico. Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en la monitorización continua de la biblioteca de *Prescrire*. También efectuamos búsquedas en la bases de datos de BML, Embase (1980 – semana 5 de 2017), CMA Infobase, NGC, Medline (1950 – 4ª semana de enero 2017), la Biblioteca Cochrane (CDSR: 2017, número 2; DARE: 2015, número 2; HTA: 2016, número 4), y las páginas web de las siguientes organizaciones hasta el 2 de febrero de 2017: AHQR, HAS (Francia), IPPF, KCE, NICE, Planning Familial (Bélgica), USPDA (Suiza), y SIGN.

La preparación de esta revisión se realizó mediante la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la selección y análisis de los documentos, revisiones externas, y múltiples controles de calidad.

1. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes “Interruption volontaire de grossesse. Dossier-guide”. www.ivg.social-sante.gouv acceso 14 de diciembre de 2016: 50 páginas.
2. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes “IVG hors établissement de santé. Livret d’information à l’attention des médecins”. www.ivg.social-sante.gouv acceso 14 de diciembre de 2016: 31 páginas.

3. “Code de la santé publique Livre II: interruption volontaire de grossesse. Chapitre II: Interruption pratiquée avant la fin de la douzième semaine de grossesse”. www.legifrance.gouv.fr acceso 13 de septiembre de 2016: 3 páginas.
4. “Circulaire N°DGOS/R3/DGS/SPI/2016/243 du 28 juillet 2016 relative à l’amélioration de l’accès à l’interruption volontaire de grossesse (IVG) et à l’élaboration de plans régionaux”. www.legifrance.gouv.fr acceso 13 de diciembre de 2016: 13 páginas.
5. Direction de la Recherche, des Études, de l’Évaluation et des Statistiques “Les interruptions volontaires de grossesse en 2015” Études et Résultats 2016; 0968: 6 páginas.
6. “Mifepristone”, “Misoprostol”. En: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com acceso 23 de diciembre de 2016: 14 + 13 páginas.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists “Medical management of first-trimester abortion” Practice Bulletin n° 143 2014: 18 páginas.
8. Prescrire Rédaction “misoprostol-Gymiso°. En boîte de 2: une présentation adaptée à l’IVG médicamenteuse, en association avec la mifepristone” Rev Prescrire 2004; 24 (253): 572-573).
9. Soon JA et al. “Medications used in evidence-based regimens for medical abortion: an overview” J Obstet Gynaecol Can 2016; 38 (7): 636-645.
10. Collège national des gynécologues et obstétriciens français “Recommandations pour la pratique clinique. L’interruption volontaire de grossesse” Diciembre 2016: 16 páginas.
11. Haute Autorité de Santé “Interruption médicamenteuse de grossesse. Les protocoles à respecter” 2015: 2 páginas.
12. Haute Autorité de Santé “Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse. Recommandations de bonne pratique: argumentaire” 2010: 58 páginas.
13. Kahn JG et al. “The efficacy of medical abortion: a meta-analysis” Contraception 2000; 61 (1): 29-40.
14. Fondation de l’Avenir “IVG médicamenteuse: prendre en charge la douleur”. www.fondationdelavenir.org acceso 14 de diciembre de 2016: 8 páginas.
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists “The care of women requesting induced abortion. Evidence-based clinical guideline n° 7” 2011: 145 páginas.
16. De Nonno LJ et al. “Timing of pain and bleeding after mifepristone-induced abortion” Contraception 2000; 62 (6): 305-309.
17. Ngo TD et al. “Comparative effectiveness, safety and acceptability of medical abortion at home and in a clinic: a systematic review” Bull World Health Organ 2011; 89 (5): 360-370.
18. Costescu D et al. “Medical abortion” J Obstet Gynaecol Can 2016; 38 (4): 366-389.
19. Prescrire Editorial Staff “Misoprostol: serious cardiovascular events, even after a single dose” Prescrire Int 2015; 24 (162): 183-184.
20. Prescrire Rédaction “Misoprostol: abortif et tératogène” Rev Prescrire 2013; 33 (358): 617.
21. Cleland K et al. “Significant adverse events and outcomes after medical abortion” Obstet Gynecol 2013; 121 (1): 166-171.
22. Prescrire Rédaction “Mifepristone et grossesse” Rev Prescrire 2004; 24 (255): 754.
23. Bernard N et al. “Continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone: an observational prospective study” BJOG 2013; 120 (5): 568-574.
24. Vauzelle C et al. “Birth defects after exposure to misoprostol in the first trimester of pregnancy: prospective follow-up study” Reprod Toxicol 2013; 36: 98-103.
25. National Cancer Institute “Abortion, miscarriage, and breast cancer risk” www.cancer.gov acceso 20 de septiembre de 2016: 5 páginas.
26. Academy of Medical Royal Colleges-National Collaborating Centre for Mental Health “Induced abortion and mental health. A systematic review of the mental health outcomes of induced abortion, including their prevalence and associated factors” 2011: 252 páginas.
27. Réseau Entre la Ville et l’Hôpital pour l’Orthogénie, REVHO “Accueil professionnels”. “Contre-indication à l’IVG médicamenteuse”. www.revho.fr acceso 20 de julio de 2016: 6 páginas.

Emtricitabina + tenofovir disoproxil (Truvada) para prevenir la transmisión del VIH

(Emtricitabine + tenofovir disoproxil (Truvada) to prevent HIV transmission)

Prescrire International 2017; 26 (187) 257-9

Traducido por Salud y Fármacos

Para determinados colectivos con alto riesgo de adquirir la infección por VIH

Evaluación: Ofrece ventajas

Los principales métodos para prevenir la transmisión del VIH entre parejas serodiscordantes que mantienen relaciones sexuales con penetración son el uso del preservativo y el tratamiento antirretroviral de la persona infectada. El riesgo de transmisión del VIH persiste en algunas situaciones, en particular entre personas con un comportamiento sexual de alto riesgo.

Dos ensayos clínicos han evaluado la combinación emtricitabina + tenofovir, tomados diariamente o solo durante periodos de actividad sexual, en hombres que mantienen relaciones sexuales anales con otros hombres sin usar sistemáticamente el preservativo. En los grupos control, se produjeron aproximadamente entre siete y nueve infecciones por VIH por cada 100 hombres y año, frente a una infección en los grupos tratados con la profilaxis antirretroviral de forma más o menos “correcta”. Los efectos adversos del tratamiento fueron

aceptables, aunque el comportamiento sexual de alto riesgo aumentó y pudo ser incluso más marcado en ciertos individuos, debido a la sensación de protección proporcionada por el fármaco. Un ensayo en parejas heterosexuales también demostró cierto grado de eficacia. En la práctica, dadas las limitaciones de esta profilaxis farmacológica, es mejor combinarla con otras medidas preventivas efectivas y el cribado regular para otras infecciones de transmisión sexual.

Truvada – comprimidos de emtricitabina + tenofovir disoproxil 200 mg de emtricitabina + 245 mg de tenofovir disoproxil por comprimido

Antirretrovirales; inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido + inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido

Nueva indicación: “en combinación con prácticas sexuales más seguras para la profilaxis de preexposición para reducir el riesgo de infección por VIH-1 adquirida sexualmente en adultos con alto riesgo”. [Procedimiento centralizado de la UE]

Comparar antes de decidir

El método estándar para prevenir la transmisión del VIH durante las relaciones sexuales con penetración entre una persona infectada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y una persona no infectada es el uso sistemático del preservativo. Sin embargo, este método no proporciona una seguridad del 100% y algunas personas eligen no emplear preservativos a pesar de las campañas de concienciación sobre la prevención del VIH [1].

El tratamiento de personas ya infectadas también ayuda a reducir la transmisión una vez que la terapia ha logrado una carga viral indetectable sostenida en la sangre [1].

¿Qué hay nuevo?

La combinación de dosis fija de emtricitabina + tenofovir (Truvada, Gilead Sciences) consta de dos antirretrovirales que inhiben la transcriptasa inversa del VIH. Truvada está autorizado en EE UU desde 2005 para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos, en combinación con otros fármacos antirretrovirales [2]. En 2012, se autorizó en EE UU como profilaxis diaria para adultos con alto riesgo de adquirir la infección por VIH-1. La compañía obtuvo el permiso de comercialización en Europa para esta combinación, en esta misma indicación profiláctica, a mediados de 2016 [1,3].

¿Es efectiva?

Los datos de evaluación clínica enviados a la Agencia Europea del Medicamento sobre el uso diario de la combinación emtricitabina + tenofovir en la prevención de la infección por VIH-1 (referido como profilaxis pre-exposición o PrEP) procedieron principalmente de dos ensayos clínicos, llamados iPrEx y Partners PrEP. Los mismos datos sirvieron como base para la aprobación de esta indicación en EE UU, y se presentaron en *Prescrire* en 2013 [1-3]. Desde entonces se han obtenido datos adicionales de evaluación sobre el uso continuo de emtricitabina + tenofovir como PrEP provenientes de un ensayo clínico británico llamado Proud. El ensayo Ipergay, realizado en Francia y Canadá, evaluó el uso intermitente de esta combinación, es decir, solo durante periodos de actividad sexual. La administración intermitente no está autorizada bajo los términos de las autorizaciones de comercialización europea y estadounidense (a) [3].

El ensayo iPrEx en hombres homosexuales y mujeres transgénero.

El estudio iPrEx fue un ensayo aleatorizado y controlado con placebo realizado en seis países (Perú, Ecuador, Brasil, EE UU, Tailandia y Sudáfrica). Incluyó a 2.499 hombres homosexuales o mujeres transgénero que mantenían relaciones sexuales anales con otros hombres y eran seronegativos al VIH pero se consideraban de alto riesgo de adquirir la infección por VIH [1-3]. Tras un seguimiento medio de 14 meses, la incidencia de infección por VIH fue inferior en el grupo emtricitabina + tenofovir: 2,3 casos por cada 100 personas-año frente a 4,3 casos por cada 100 personas-año en el grupo placebo ($p=0,005$) [1,3]. La combinación emtricitabina + tenofovir no pareció tener un efecto preventivo añadido en usuarios regulares del preservativo, pero dada la alta eficacia del uso del preservativo, es posible que el número de participantes en el ensayo fuera demasiado pequeño para mostrar en este subgrupo dicho efecto [1].

La eficacia preventiva de emtricitabina + tenofovir se correlacionó con la adherencia del tratamiento [3]. Bajo las condiciones de este ensayo, el uso de PrEP no pareció aumentar el comportamiento sexual de alto riesgo o la frecuencia de otras enfermedades de transmisión sexual [1,3].

El ensayo Proud en hombres con comportamiento sexual de alto riesgo.

El ensayo Proud, llevado a cabo en Inglaterra, incluyó a 544 hombres adultos, casi todos auto-reconocidos como homosexuales, que habían tenido relaciones sexuales anales sin preservativo durante los tres meses previos y eran seronegativos al VIH [3-5]. Los sujetos se aleatorizaron para recibir tratamiento de inmediato con un comprimido diario de la combinación emtricitabina + tenofovir, o bien el mismo tratamiento un año más tarde. Durante el primer año de seguimiento, la incidencia de la infección por VIH fue de 1,2 casos por cada 100 personas-año en el grupo que recibió PrEP frente a nueve casos por cada 100 personas-año en el grupo que no recibió PrEP ($p=0,0001$) [3,5]. Durante este periodo, el uso de la combinación antirretroviral pareció aumentar el comportamiento sexual de alto riesgo; la proporción de hombres que comunicaron tener sexo anal receptivo sin preservativo con 10 o más parejas sexuales fue superior en el grupo tratado con la combinación antirretroviral: 21% frente al 12% [3,4]. El número de parejas sexuales no varió entre los grupos. Aproximadamente la mitad de los participantes fueron diagnosticados con una infección de transmisión sexual distinta a la infección por VIH, sin diferencias entre ambos grupos [4].

El ensayo Partners PrEP en parejas heterosexuales.

El ensayo Partners PrEP se realizó en Uganda y Kenia con 4.758 parejas heterosexuales serodiscordantes; las personas infectadas no tenían acceso a la terapia antirretroviral [1-3]. Las personas no infectadas se aleatorizaron para recibir la combinación emtricitabina + tenofovir, tenofovir en monoterapia, o un placebo, una vez al día. Tras un año de seguimiento, la incidencia de la infección por VIH fue inferior en el grupo emtricitabina + tenofovir: 0,50 casos por cada 100 personas-año frente a 1,99 casos por cada 100 personas-año en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa) [1,3]. La eficacia preventiva de emtricitabina + tenofovir también fue estadísticamente significativa en el subgrupo de parejas que emplearon preservativos [1,3].

La eficacia preventiva de emtricitabina + tenofovir se correlacionó con la adherencia al tratamiento [3]. Bajo las condiciones de este ensayo, el uso de PrEP no pareció aumentar la incidencia de otras enfermedades de transmisión sexual [3].

¿Cuáles son los efectos adversos?

Tenofovir y emtricitabina presentan efectos adversos similares, principalmente trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, anorexia), pancreatitis, hepatitis, acidosis láctica, neuropatía, mialgia, rabdomiolisis, y artralgia [1,6]. Emtricitabina también puede provocar hiperpigmentación de la piel, prurito, sueños anormales, insomnio, astenia y mareos. Tenofovir puede producir fracaso renal, hiperfosfatemia y pérdida de la densidad mineral ósea [1,6].

No salieron a la luz efectos adversos previamente desconocidos en los ensayos de PrEP de emtricitabina + tenofovir [3,4,7]. La inscripción de los pacientes en estos ensayos fue mucho más

selectiva en términos de factores de riesgo renal, dada la toxicidad renal conocida de tenofovir [3]. El riesgo de toxicidad renal requiere el análisis de la función renal antes de iniciar el tratamiento con emtricitabina + tenofovir disoproxil y el seguimiento regular durante el tratamiento: la Ficha Técnica en Europa recomienda el análisis después de dos a cuatro semanas de uso, después de tres meses de uso, y posteriormente cada tres a seis meses, con una mayor frecuencia de seguimiento en pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal. También es importante evitar el uso concomitante de otros fármacos neurotóxicos, incluyendo fármacos de venta sin receta como fármacos antiinflamatorios no esteroideos, y evitar su uso en pacientes con insuficiencia renal moderada [2,3,7].

Se han notificado casos de resistencia a emtricitabina y a tenofovir en pacientes con infección por VIH indetectable durante la profilaxis. Por tanto, los pacientes que reciban este tratamiento deberían someterse a análisis regulares para confirmar su estatus de VIH-negativo [3,7].

En la práctica

Cuando las parejas VIH serodiscordantes mantienen relaciones sexuales con penetración, cuanto mayor sea el daño tisular causado y cuanto más alta sea la carga viral en la sangre y en las secreciones genitales, mayor será el riesgo de transmisión. Los métodos principales para prevenir la transmisión son el uso del preservativo y el tratamiento antirretroviral de la pareja sexual infectada, con el objetivo de tener una carga viral indetectable. A pesar de estas medidas preventivas, el riesgo de transmisión del VIH persiste en algunas situaciones, particularmente en personas que eligen prácticas sexuales de alto riesgo. Para estas personas, la profilaxis pre-exposición con la combinación emtricitabina + tenofovir reduce notablemente pero no elimina el riesgo de adquirir la infección por VIH.

Los ensayos en hombres que tienen relaciones sexuales anales con hombres sin el uso sistemático del preservativo, realizados en países europeos incluyendo Francia, han generado resultados consistentes. Aproximadamente de siete a nueve infecciones por VIH se produjeron en los grupos control por cada 100 personas-año frente a una infección cuando se administró la combinación emtricitabina + tenofovir cada día o solo durante los periodos de actividad sexual, y los efectos adversos del tratamiento fueron aceptables. La elección entre el tratamiento continuo o intermitente depende de la frecuencia y de la naturaleza predecible de las prácticas sexuales de alto riesgo. Los efectos

adversos principales son de tipo gastrointestinal, renal y esquelético, y también existe el riesgo de desarrollar resistencia a estos antirretrovirales, lo que reduciría las opciones terapéuticas si se adquiere la infección por VIH.

En personas con un comportamiento sexual de riesgo particularmente alto, esta profilaxis farmacológica puede producir una falsa sensación de seguridad que conduciría a un compartimiento de mayor riesgo. Debido a las limitaciones de la PrEP con emtricitabina + tenofovir, que solo proporciona una protección parcial de la transmisión del VIH, es mejor combinarlo con otras medidas efectivas de prevención y realizar cribados regularmente para detectar otras infecciones de transmisión sexual.

Notas

a- Truvada solo está autorizado en la Unión Europea como tratamiento continuo. Sin embargo, antes de su autorización, estuvo disponible en Francia durante un programa de uso compasivo temporal que también mencionó la administración intermitente. Pudo prescribirse como tratamiento continuo pero suministrado de acuerdo con el calendario de administración intermitente. Sería lógico que Gilead Sciences, la compañía que comercializa esta combinación, solicitara a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) la evaluación del calendario de administración intermitente.

Búsqueda bibliográfica de Prescrire actualizada hasta el 11 de julio de 2017

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

1. Prescrire Editorial Staff "Emtricitabine + tenofovir to prevent HIV transmission. More evaluation needed" *Prescrire Int* 2013; 22 (140): 178-181.
2. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Truvada" 22 de marzo de 2017: 36 páginas.
3. EMA - CHMP "Public assessment report for Truvada. EMEA/H/C/000594/II/0126" 21 de julio de 2016: 99 páginas.
4. McCormack S et al. "Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial" *Lancet* 2016; 387: 53-60.
5. Medical Research Council "Pragmatic open-label randomised trial of pre-exposure prophylaxis: the PROUD study". www.proud.mrc.ac.uk acceso junio de 2017: 25 páginas.
6. Prescrire Rédaction "11-1-3. Patients sous inhibiteur nucléosidique ou nucléotidique de la transcriptase inverse" *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).
7. EMA "SPC-Truvada" 21 de abril de 2017: 36 páginas.

Transtornos del movimiento inducidos por medicamentos (*Drug-induced movement disorders*)

Worst Pills Best Pills Newsletter, febrero de 2018

Traducido por Salud y Fármacos

Los movimientos anormales involuntarios (trastornos del movimiento) pueden ser eventos adversos de muchos medicamentos [1] y causan dificultades importantes a las personas afectadas porque tienden a reducir la autoimagen y perjudican la comunicación, el funcionamiento social y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria [2]. También pueden llevar a los pacientes a dejar de tomar sus medicamentos sin someterse a la supervisión médica, lo que puede provocar una recaída de la enfermedad y la necesidad de

hospitalización.

Los trastornos del movimiento inducidos por medicamentos pueden afectar a una o varias partes del cuerpo. Pueden desarrollarse horas o días después de iniciar el tratamiento con el medicamento o pueden ser de inicio tardío, desarrollándose gradualmente meses o años después del inicio del tratamiento [3]. La buena noticia es que muchos de estos eventos adversos tienden a resolverse tras la suspensión del fármaco causante. Sin

embargo, algunos de estos movimientos anormales a menudo persisten mucho después de suspender el medicamento.

Estos eventos adversos pueden prevenirse con un control cuidadoso de los pacientes que toman medicamentos que pueden causar trastornos del movimiento [4].

Para protegerse y proteger a sus seres queridos, conozca algunos tipos importantes de trastornos del movimiento y los medicamentos que pueden causarlos (consulte el cuadro para ver algunos ejemplos).

Tipos de trastornos del movimiento inducidos por medicamentos

Acatisia. La acatisia se caracteriza por una fuerte sensación de inquietud acompañada de una compulsión de moverse para aliviar esta sensación interna de malestar [5]. Por lo tanto, una persona con acatisia tiende a cambiar constantemente su posición corporal [6]: cruza y descruza las piernas mientras está sentado y hace movimientos repetitivos de su tronco, manos o piernas.

Los fármacos que causan acatisia incluyen a los antipsicóticos típicos (más antiguos) (como haloperidol [HALDOL]) y, en menor medida, a los antipsicóticos atípicos (más nuevos) (como clozapina [CLOZARIL, FAZACLO ODT, VERSACLOZ]) [7, 8]. Otros medicamentos que a veces ocasionan acatisia son ciertos antiepilépticos (medicamentos anticonvulsivos), como carbamazepina (CARBATROL, EPITOL, EQUETRO, TEGRETOL, TERIL); los fármacos antihipertensivos que bloquean los canales de calcio, tales como amlodipina (NORVASC); los antidepresivos tricíclicos, como amitriptilina (solo genéricos); y los antidepresivos selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como la fluoxetina (PROZAC, SARAFEM, SELFEMRA) [9].

La terapia más efectiva para la acatisia es interrumpir el fármaco causante. Alternativamente, la dosis puede reducirse si el beneficio del medicamento es mayor que la incomodidad causada por la acatisia.

Distonía. La distonía es la contracción muscular involuntaria que causa movimientos repetitivos o retorcimientos anormales que generalmente se limitan a la cabeza y el cuello, aunque pueden extenderse a las extremidades y al tronco [10, 11].

La distonía inducida por fármacos se produce principalmente en pacientes tratados con los antipsicóticos más antiguos, los antipsicóticos atípicos y los antagonistas de la dopamina que se usan para las náuseas graves y la enfermedad por reflujo ácido, como la metoclopramida (METOZOLV ODT, REGLAN). También se ha informado con otros medicamentos, incluyendo los opiáceos como la morfina (ARYMO ER, KADIAN, MORPHABOND ER, MS CONTIN); antidepresivos y estimulantes de ISRS, como el metilfenidato (APTENSIO XR, CONCERTA, COTEMPLA XR-ODT, DAYTRANA, FOCALINA, METADATO, METILINA, QUILLICHEW ER, QUILLIVANT XR, RITALIN).

La distonía inducida por fármacos responde rápidamente a los antihistamínicos, como la difenhidramina (solo genéricos) [12].

Mioclono. El mioclono es una sacudida repentina y breve causada por la actividad muscular involuntaria [13].

Los medicamentos más comunes asociados con mioclono son ciertos antibióticos, como la ciprofloxacina (CIPRO); las benzodiazepinas, tales como alprazolam (XANAX); opiáceos; y los antidepresivos ISRS [14]. Otros medicamentos que pueden causar mioclono son los medicamentos para la enfermedad de Alzheimer, como el donepezil (ARICEPT); los antiarrítmicos (medicamentos para ritmos cardíacos anormales), como la amiodarona (PACERONE); los antipsicóticos (típicos y atípicos); los antiepilépticos; los bloqueadores de los canales de calcio; y los antagonistas de la dopamina que se utilizan para las náuseas. El mioclono por lo general se detiene después de suspender el fármaco causante.

Parkinsonismo. Los síntomas del parkinsonismo inducido por fármacos incluyen la pérdida de la capacidad para controlar el movimiento de músculos voluntarios (la pérdida de oscilación del brazo puede ser una de las características más tempranas) y la lentitud del movimiento que da como resultado una cara inexpresiva, inicio lento del movimiento y dificultades del habla [15]. El temblor se observa con menos frecuencia con el parkinsonismo inducido por fármacos. Estos síntomas pueden desarrollarse en un período de días o semanas tras iniciar el tratamiento con medicamentos específicos, en lugar de los años que se tarda con el parkinsonismo asociado principalmente al envejecimiento [16]. El parkinsonismo inducido por fármacos representa aproximadamente el 7% de todos los casos de parkinsonismo [17].

Si bien es ampliamente conocido que los antipsicóticos y los antagonistas de la dopamina utilizados para las náuseas causan parkinsonismo [18], muchos otros medicamentos, incluyendo el antiarrítmico amiodarona; los bloqueadores de los canales de calcio; los estabilizadores del estado de ánimo, como el litio (LITHOBID); los opiáceos; y los antidepresivos tricíclicos e ISRS, también se han relacionado con esta condición [19].

En general, el 60% de las personas con parkinsonismo inducido por medicamentos se recuperará dentro de los dos meses posteriores a la interrupción del medicamento causante [20]. Sin embargo, algunas personas pueden tardar hasta dos años en recuperarse.

Discinesia tardía. La discinesia tardía inducida por fármacos se caracteriza por movimientos espasmódicos involuntarios de diferentes músculos, que producen movimientos aleatorios de la cara, los labios, la lengua, el tronco y las extremidades, que ocurren mucho después de iniciar el tratamiento con el medicamento causante [21]. Ocurre en entre el 15 y el 30% de los pacientes que toman antipsicóticos a largo plazo. Aunque tanto los antipsicóticos típicos como los atípicos pueden causar discinesia tardía, el riesgo de este efecto adverso es algo menor con estos últimos.

La discinesia tardía también puede ocurrir con el uso a largo plazo de los antagonistas de la dopamina que se usan para tratar las náuseas y con el uso prolongado de antihistamínicos, como la hidroxizina (VISTARIL), comúnmente utilizada para las alergias. En menor medida, también se han informado casos de discinesia tardía con el uso de antidepresivos y estabilizadores

del estado de ánimo [22]. La discinesia tardía puede persistir mucho después de suspender el fármaco causante [23].

Tics. Los tics son movimientos rápidos involuntarios breves y repetitivos (contracciones nerviosas) que pueden afectar a cualquier grupo muscular voluntario, produciendo síntomas como el parpadeo constante de los ojos, las muecas faciales y la apertura de la boca. Los tics también pueden ser vocales, como tararear, gruñir o decir palabras [24, 25].

Varios medicamentos pueden causar tics, incluyendo los antiepilépticos, los antidepresivos ISRS y los estimulantes [26]. Los tics inducidos por medicamentos generalmente se resuelven con la interrupción del fármaco causante.

Lo que puedes hacer

Si de repente desarrolla movimientos corporales que no puede controlar, consulte a su médico para averiguar si estos movimientos están relacionados con un medicamento que está tomando o que tomó anteriormente. Si un medicamento que está tomando tiene el potencial de causar trastornos del movimiento, siempre debe estar atento a los signos y síntomas específicos que este medicamento puede causar y debe notificar a su médico de inmediato si se producen. No deje de tomar ningún medicamento sin antes consultar a su médico.

Algunos medicamentos de administración oral que pueden ocasionar trastornos del movimiento †

Clase de medicamentos	Nombres de medicamentos
Antiarrítmicos (medicamentos para ritmos cardíacos anormales)	<ul style="list-style-type: none"> • Amiodarona (PACERONE) • Mexiletina (solo genérico) *
Antiepilépticos (medicamentos anticonvulsivos) / estabilizadores del estado de ánimo	<ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepina (CARBATROL, EPITOL, EQUETRO, TEGRETOL, TERIL) • Gabapentina (GRALISE, HORIZANT, NEURONTIN) * • Lamotrigina (LAMICTAL) • Litio (LITHOBID) * • Pregabalina (LYRICA) * • Ácido valproico (DEPAKENE)
Antipsicóticos atípicos	<ul style="list-style-type: none"> • Clozapina (CLOZARIL, FAZACLO ODT, VERSACLOZ) * • Olanzapina (ZYPREXA) * • Quetiapina (SEROQUEL) * • Risperidona (RISPERDAL) *
Bloqueadores de los canales de calcio (utilizados para disminuir la presión arterial)	<ul style="list-style-type: none"> • Amlodipina (NORVASC) * • Felodipina (solo genérico) • Diltiazem (CARDIZEM, CARTIA XT, DILTZAC, TAZTIA, TIAZAC) * • Nifedipina (ADALAT CC, AFEDITAB CR, PROCARDIA) * • Verapamil (CALAN, VERELAN)
Antagonistas de la dopamina utilizados para tratar las náuseas y los vómitos	<ul style="list-style-type: none"> • Metoclopramida (METOZOLV ODT, REGLAN) * • Proclorperazina (PROCOMP) *
Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	<ul style="list-style-type: none"> • Citalopram (CELEXA) * • Escitalopram (LEXAPRO) * • Fluoxetina (PROZAC, SARAFEM, SELFEMRA) * • Paroxetina (BRISDELLE, PAXIL, PEXEVA) * • Sertralina (ZOLOFT) *
Estimulantes	<ul style="list-style-type: none"> • Anfetamina (ADDERALL, ADZENYS, DESOXYN, DEXEDRINE, DYANAVEL XR, EVEKEO) * • El metilfenidato (APTENSIO XR, Concerta, COTEMPLA XR-ODT, DAYTRANA, FOCALIN, metadate Methylin, QUILLICHEW ER, QUILLIVANT XR, Ritalin) *
Antidepresivos tricíclicos	<ul style="list-style-type: none"> • Amitriptilina (solo genérico) ** • Amoxapina (solo genérico) ** • Doxepina (SILENOR, ZONALON) **
Antipsicóticos típicos	<ul style="list-style-type: none"> • Clorpromazina (solo genérico) * • Flufenazina (solo genérico) * • Haloperidol (HALDOL) *

† Nota: se citan ejemplos adicionales en el texto principal del artículo.

* Clasificado como de uso limitado por Public Citizen's Health Research Group

** Clasificado como no usado por Public Citizen's Health Research Group

Referencias

1. Zádori D, Veres G, Szalárdy L, et al. Drug-induced movement disorders. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(6):877-890.
2. Chen JJ. Drug-induced movement disorders. *US Pharm.* 2007; 32 (11):HS16-HS32.
3. Burkhard PR. Acute and subacute drug-induced movement disorders. *Park Relat Disord.* 2014;20(Suppl 1):S108-S112.
4. Zádori D, Veres G, Szalárdy L, et al. Drug-induced movement disorders. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(6):877-890.
5. Rodnitzky RL. Drug-induced movement disorders in children and adolescents. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(1):91-102.
6. Burkhard PR. Acute and subacute drug-induced movement disorders. *Park Relat Disord.* 2014;20(Suppl 1):S108-S112.
7. Rodnitzky RL. Drug-induced movement disorders in children and adolescents. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(1):91-102.

8. Chengappa KN, Shelton MD, Baker RW, et al. The prevalence of akathisia in patients receiving stable doses of clozapine. *J Clin Psychiatry*. 1994;55 (4):142-145.
9. Rodnitzky RL. Drug-induced movement disorders in children and adolescents. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(1):91-102.
10. Caroff SN, Campbell EC. Drug-Induced extrapyramidal syndromes: Implications for contemporary practice. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39(3):391-411.
11. Burkhard PR. Acute and subacute drug-induced movement disorders. *Park Relat Disord*. 2014;20(Suppl 1):S108-S112.
12. Burkhard PR. Acute and subacute drug-induced movement disorders. *Park Relat Disord*. 2014;20(Suppl 1):S108-S112.
13. Rosa MM, Anes AM. Drug-induced movement disorders. In: Falup-Pecurariu C, Ferreira J, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, eds. *Movement Disorders Curricula*. Springer, Vienna; 2017:401-406.
14. Zádori D, Veres G, Szalárdy L, et al. Drug-induced movement disorders. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(6):877-890.
15. Parkinson's Disease Society. Fact sheet: Drug-induced Parkinsonism. November 2009. https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/puk-live-1-d8-ie/2017-03/fs38_druginducedparkinsonism.pdf. Accessed December 11, 2017.
16. Robottom BJ, Shulman LM, Weiner WJ. Drug-induced movement disorders: Emergencies and management. *Neurol Clin*. 2012;30(1):310-320.
17. Parkinson's Disease Society. Fact sheet: Drug-induced Parkinsonism. November 2009. https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/puk-live-1-d8-ie/2017-03/fs38_druginducedparkinsonism.pdf. Accessed December 11, 2017.
18. Robottom BJ, Shulman LM, Weiner WJ. Drug-induced movement disorders: Emergencies and management. *Neurol Clin*. 2012;30(1):310-320.
19. Rosa MM, Anes AM. Drug-induced movement disorders. In: Falup-Pecurariu C, Ferreira J, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, eds. *Movement Disorders Curricula*. Springer, Vienna; 2017:401-406.
20. Parkinson's Disease Society. Fact Sheet: Drug-induced Parkinsonism. November 2009. https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/puk-live-1-d8-ie/2017-03/fs38_druginducedparkinsonism.pdf. Accessed December 11, 2017.
21. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, et al. Medication-induced tardive dyskinesia: A review and update. *Ochsner J*. 2017;17(2):162-174.
22. Zádori D, Veres G, Szalárdy L, et al. Drug-induced movement disorders. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(6):877-890.
23. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, et al. Medication-induced tardive dyskinesia: A review and update. *Ochsner J*. 2017;17(2):162-174.
24. Rosa MM, Anes AM. Drug-induced movement disorders. In: Falup-Pecurariu C, Ferreira J, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, eds. *Movement Disorders Curricula*. Springer, Vienna; 2017:401-406.
25. Zádori D, Veres G, Szalárdy L, et al. Drug-induced movement disorders. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(6):877-890.
26. Zádori D, Veres G, Szalárdy L, et al. Drug-induced movement disorders. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(6):877-890.

Medicamentos que ocasionan aumento de peso (*Drugs that cause weight gain*)

Worst Pills Best Pills Newsletter, diciembre de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

Más de un tercio de los adultos estadounidenses son obesos [1], un problema que se asocia con un mayor riesgo de muerte y de una serie de enfermedades crónicas, incluyendo la hipertensión, los niveles altos de grasa en la sangre, diabetes tipo 2, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, problemas de vesícula biliar, apnea del sueño, problemas respiratorios y ciertos tipos de cáncer [2].

Los estilos de vida perjudiciales, como la falta de actividad física y los patrones de alimentación poco saludables, aumentan el riesgo de obesidad. Además, el aumento de peso es un evento adverso asociado al consumo de muchos medicamentos de uso frecuente, que pueden ocasionar niveles elevados de sobrepeso y obesidad, especialmente en individuos susceptibles [3].

Estos medicamentos pueden inducir al aumento de peso a través de varios mecanismos [4]. Algunos aumentan la grasa corporal al estimular el apetito, ralentizar el metabolismo del cuerpo o afectar cómo se absorbe y almacena la glucosa, causando la deposición de grasa en ciertas partes del cuerpo. Otros medicamentos causan retención de agua, incrementando el peso, pero no necesariamente la grasa. Los medicamentos también pueden causar dificultad para respirar y fatiga, lo que dificulta el ejercicio.

Puede protegerse y proteger a sus seres queridos de este evento adverso y riesgoso enterándose de cuales son los medicamentos de uso frecuente que provocan aumento de peso.

Antidepresivos

Los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina (disponible solo en forma genérica) y la doxepina (SILENOR), con frecuencia causan aumento de peso, especialmente durante los primeros meses de tratamiento [5]. Ciertos inhibidores de la monoaminoxidasa utilizados en el tratamiento de la depresión, como la fenelzina (NARDIL), también pueden causar aumento de peso [6].

Se ha informado de aumento de peso con algunos, pero no todos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Por ejemplo, la paroxetina (PAXIL, PEXEVA) se asocia a un aumento de peso significativo [7] en hasta una cuarta parte de los pacientes [8], mientras que la fluoxetina (PROZAC, SELFEMRA) [9] y la sertralina (ZOLOFT) [10] se han relacionado con la pérdida de peso en adultos y a menores tasas de aumento de peso en los niños.

Antiepilépticos y estabilizadores del estado de ánimo

Ciertos antiepilépticos (medicamentos anticonvulsivos) causan un aumento de peso significativo, pero otros son neutros en cuanto al peso o incluso inducen a la pérdida de peso. Por ejemplo, la carbamazepina (CARBATROL, EPITOL, ÉQUETRO, TEGRETOL, TERIL), el divalproex (DEPAKOTE), la gabapentina (NEURONTIN), la pregabalina (LYRICA) y el ácido valproico (DEPAKENE) se asocian frecuentemente al aumento de peso [11]. Sin embargo, la lamotrigina (LAMICTAL) y la fenitoína (DILANTIN, PHENYTEK) no parecen afectar el peso. Por el contrario, el felbamato (FELBATOL), el topiramato (QUDEXY XR, TOPAMAX, TROKENDI XR) y la zonisamida (ZONEGRAN) pueden causar pérdida de peso.

El aumento de peso es un evento adverso muy extendido entre los pacientes que toman litio (LITHOBID) [12], un estabilizador del estado de ánimo utilizado como medicamento de mantenimiento para el trastorno bipolar. Los estudios muestran que las tres cuartas partes de usuarios de litio ganan nueve libras en promedio durante los primeros dos años de terapia. Otra evidencia muestra que el tratamiento con litio puede causar un aumento de peso de hasta 26 libras [13].

Antipsicóticos

La terapia antipsicótica está fuertemente asociada con el aumento de peso y la obesidad: hasta la mitad de los pacientes que reciben terapia con medicamentos a largo plazo para la esquizofrenia experimentan un aumento de peso significativo [14]. Los antipsicóticos convencionales (típicos), como la clorpromazina (disponible solo en forma genérica) y el haloperidol (HALDOL), causan un aumento de peso de leve a moderado [15].

El aumento de peso es más frecuente cuando se utilizan los antipsicóticos atípicos (de segunda generación), que representan la mayoría de los antipsicóticos que se utilizan actualmente, pero existe una marcada variabilidad en los perfiles de aumento de peso con estos fármacos [16]. Por ejemplo, la clozapina (CLOZARIL, FAZACLO) y la olanzapina (SYMBAX, ZYPREXA) tienen el mayor riesgo de aumento de peso. La quetiapina (SEROQUEL) y la risperidona (RISPERDAL) se asocian con una ganancia de peso de leve a moderada, mientras que la iloperidona (FANAPT) y el aripiprazol (ABILIFY, ARISTADA) tienen efectos mínimos sobre el peso.

Medicamentos contra la diabetes

Está bien establecido que la terapia con insulina frecuentemente causa aumento de peso [17], especialmente durante el tratamiento intensivo [18]. De manera similar, las sulfonilureas reductoras de la glucosa, como la glipizida (GLUCOTROL) y la tolbutamida (disponible solo en forma genérica), conllevan un riesgo de aumento de peso [19]. Por el contrario, la metformina (FORTAMET, GLUCOPHAGE, GLUMETZA) no acarrea un aumento significativo de peso, independiente de si se usa a corto o largo plazo [20, 21].

Las hormonas sexuales femeninas y fármacos relacionados

El tratamiento a largo plazo con progestinas inyectables se usa frecuentemente como contraceptivo, por ejemplo, la medroxiprogesterona (DEPO-PROVERA, DEPO-SUBQ PROVERA) se asocia a un aumento de peso [22]. También se informó de aumento de peso en las mujeres tratadas con implantes de etonogestrel (NEXPLANON) [23].

Sin embargo, los anticonceptivos orales combinados de progestina y estrógeno, como drospirenona y etinilestradiol (YASMIN) y norgestimato y etinilestradiol (ORTHO TRI-CYCLEN), pueden causar aumento o pérdida de peso [24]. La dosis alta de estrógeno se ha relacionado con el aumento de peso.

Esteroides

El uso crónico de glucocorticoides, a menudo utilizados para tratar enfermedades inflamatorias crónicas (como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal), causa aumento de peso [25]. Entre los corticosteroides orales se

encuentra la hidrocortisona (CORTEF), la metilprednisolona (DEPO-MEDROL, MEDROL) y la prednisona (RAYOS).

El grado de aumento de peso en pacientes que toman estos medicamentos depende de la dosis promedio y la duración del tratamiento. La terapia a corto plazo, limitada a una o dos semanas, como cuando se utiliza para tratar una reacción alérgica repentina, rara vez provoca un aumento de peso, incluso cuando se toma en dosis altas. Por el contrario, la terapia a dosis bajas a largo plazo frecuentemente causa aumento de peso y obesidad. Por lo tanto, el principio predominante para minimizar el aumento de peso causado por los esteroides es usarlos en la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible.

Otros medicamentos

Varios estudios han demostrado que los pacientes tratados con antihistamínicos de uso frecuente para tratar las alergias, como la ciproheptadina (disponible solo en forma genérica) y la difenhidramina (disponible solo en forma genérica), se asocian al aumento de peso [26,27].

Algunos medicamentos para la presión arterial pueden causar aumento de peso, incluyendo los betabloqueantes, especialmente propranolol (HEMANGEOL, INDERAL, INNOPRAN XL) [28] y ciertos bloqueadores de los canales de calcio, como la nisoldipina (SULAR).

Lo que puede hacer

Pregúntele a su médico sobre el posible aumento de peso antes de comenzar a tomar un medicamento nuevo. Si es posible, evite tomar cualquier medicamento que cause un aumento significativo de peso, especialmente si tiene sobrepeso u obesidad y existe una alternativa igualmente efectiva.

Consulte a su médico si sospecha que un medicamento que está tomando actualmente le está causando aumento de peso. En muchos casos, su médico podrá cambiarlo por otro medicamento que trate su afección pero que no cause aumento de peso.

Si su médico determina que el beneficio del medicamento supera el riesgo de aumento de peso, entonces debe controlar su peso y hacer cambios en su estilo de vida y dieta para compensar el riesgo de obesidad. No deje de tomar ninguno de sus medicamentos sin hablar primero con su médico porque dejar de tomarlos repentinamente puede ocasionar complicaciones potencialmente graves.

Referencias

1. Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. *Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011–2014*. NCHS data brief, no 219. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2015. <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db219.pdf>. Accessed October 5, 2017.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Managing overweight and obesity in adults: Systematic evidence review from the Obesity Expert Panel*. 2013. <https://www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/obesity-evidence-review.pdf>. Accessed October 5, 2017.
3. Verhaegen AA, Van Gaal LF. Drug-induced obesity and its metabolic consequences: a review with a focus on mechanisms and possible therapeutic options. *J Endocrinol Invest*. 2017 Jun 28. doi:10.1007/s40618-017-0719-6.

4. Kyle T, Kuehl B. Prescription medications & weight gain – What you need to know. June 25, 2013. https://issuu.com/oacywm/docs/prescription_medications. Accessed October 5, 2017.
5. Drug-induced weight gain. *Prescrire Int.* 2012;41(123):11-14.
6. GAVIS Pharmaceuticals, LLC. Label: phenelzine. December 2010. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=40483372-448f-4284-976c-8462ef256661&type=pdf&name=40483372-448f-4284-976c-8462ef256661>. Accessed October 5, 2017.
7. Verhaegen AA, Van Gaal LF. Drug-induced obesity and its metabolic consequences: a review with a focus on mechanisms and possible therapeutic options. *J Endocrinol Invest.* 2017;Jun 28. doi:10.1007/s40618-017-0719-6.
8. Hsieh A, Sweeting A, Suryawanshi A, Caterson ID. Drugs that cause weight gain and clinical alternatives to their use. In: Bray GA, Bouchard C, eds. *Handbook of Obesity - Volume 2: Clinical Applications*. 4th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2014:219-232.
9. Eli Lilly. Label: fluoxetine (PROZAC). March 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018936s103.021235s0231bl.pdf. Accessed October 5, 2017.
10. Pfizer. Label: sertraline (ZOLOFT). June 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019839s088.020990s0461bl.pdf. Accessed October 5, 2017.
11. Hsieh A, Sweeting A, Suryawanshi A, Caterson ID. Drugs that cause weight gain and clinical alternatives to their use. In: Bray GA, Bouchard C, eds. *Handbook of Obesity - Volume 2: Clinical Applications*. 4th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2014:219-232.
12. Drug-induced weight gain. *Prescrire Int.* 2012;41(123):11-14.
13. Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J, et al. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;118(1):4-18.
14. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand.* 1999;100(1):3-16.
15. Hsieh A, Sweeting A, Suryawanshi A, Caterson ID. Drugs that cause weight gain and clinical alternatives to their use. In: Bray GA, Bouchard C, eds. *Handbook of Obesity - Volume 2: Clinical Applications*. 4th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2014:219-232.
16. *Ibid.*
17. *Ibid.*
18. Carlson MG, Campbell PJ. Intensive insulin therapy and weight gain in IDDM. *Diabetes.* 1993;42(12):1700-1707.
19. Drug-induced weight gain. *Prescrire Int.* 2012;41(123):11-14.
20. DeFronzo R, Goodman A. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(9):541-549.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854-865.
22. Drug-induced weight gain. *Prescrire Int.* 2012;41(123):11-14.
23. Organon USA. Label: etonogestrel implant (IMPLANON). May 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=50ed7e31-b9b7-4f0a-8e36-91ed5af86b81&type=pdf&name=50ed7e31-b9b7-4f0a-8e36-91ed5af86b81>. Accessed October 6, 2017.
24. Drug-induced weight gain. *Prescrire Int.* 2012;41(123):11-14.
25. Hsieh A, Sweeting A, Suryawanshi A, Caterson ID. Drugs that cause weight gain and clinical alternatives to their use. In: Bray GA, Bouchard C, eds. *Handbook of Obesity - Volume 2: Clinical Applications*. 4th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2014:219-232.
26. *Ibid.*
27. Hasnain M, Vieweg WV. Weight considerations in psychotropic drug prescribing and switching. *Postgr Med.* 2013;125(5):117-129.
28. Cheskin LJ, Bartlett SJ, Zayas R, et al. Prescription medications: A modifiable contributor to obesity. *South Med J.* 1999;92(9):898-904.

Excipientes peligrosos: demasiada poca información

Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Investigaciones

Revue Prescrire 2027; 37 (405): 543-544

Traducido por Salud y Fármacos

Clozapina para tartar la esquizofrenia resistente: Utilizar con mucho cuidado

(Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: Use with great caution)

Worst Pills Best Pills Newsletter, febrero de 2018

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA aprobó la comercialización de la clozapina (CLOZARIL, FAZACLO ODT, VERSACLOZ) en 1989 para pacientes gravemente enfermos con esquizofrenia resistente al tratamiento (esquizofrenia que no responde adecuadamente al tratamiento antipsicótico estándar) [1]. Los síntomas de la esquizofrenia incluyen agitación, delirios, alucinaciones y paranoia. En 2002, la FDA también aprobó el medicamento para reducir el comportamiento suicida en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo que se consideran en riesgo crónico de volver a tener un comportamiento suicida [2].

La clozapina fue el primer miembro de una clase de medicamentos conocidos como antipsicóticos atípicos o de segunda generación [3], que ahora incluyen a la olanzapina (ZYPREXA), risperidona (RISPERDAL) y muchos otros antipsicóticos más recientes [4]. Una ventaja de los antipsicóticos atípicos es que conllevan un riesgo algo menor de trastornos del movimiento, incluyendo la discinesia tardía (movimientos

espasmódicos incontrolables de la cara, brazos y piernas), que los antipsicóticos típicos (de primera generación) más antiguos, como el haloperidol (HALDOL) [5]. Sin embargo, los antipsicóticos atípicos conllevan un mayor riesgo de aumento de peso y diabetes tipo 2 [6].

Public Citizen's Health Research Group ha designado a la clozapina como un medicamento de uso limitado, porque acarrea varios riesgos graves. Debe reservarse para pacientes con esquizofrenia, gravemente enfermos que no hayan respondido adecuadamente a otros medicamentos antipsicóticos.

Trastorno sanguíneo grave

El riesgo más grave asociado con la clozapina es la neutropenia grave (recuento bajo de glóbulos blancos), que puede resultar en infecciones graves, a veces fatales. La neutropenia, es el primero de varios peligros que aparecen destacados en una advertencia de recuadro negro, la advertencia más fuerte que exige la FDA, en

la etiqueta del medicamento [7], y ocurre en aproximadamente el 3% de los pacientes tratados con el medicamento durante un año [8].

El riesgo de neutropenia parece ser más alto durante las primeras 18 semanas de tratamiento con clozapina, pero puede ocurrir en cualquier momento. Se desconoce el mecanismo por el que el medicamento causa neutropenia, y puede ocurrir a cualquier dosis. Debido a este riesgo, la FDA ordenó restricciones extraordinariamente estrictas sobre la prescripción, la dispensación y la recepción de clozapina.

Bajo el Programa de Estrategia de Mitigación y Evaluación de Riesgos de Clozapina (REMS), los médicos que prescriben y las farmacias que dispensan clozapina primero deben completar procedimientos específicos de certificación e inscripción [9]. Como parte de este proceso, los médicos y farmacéuticos deben recibir educación y demostrar tener un conocimiento adecuado sobre el riesgo de neutropenia grave asociada al tratamiento con clozapina y sobre el requisito de controlar a los pacientes para detectar esta reacción adversa.

La característica más importante del Programa REMS de Clozapina es el requisito de que los pacientes a los que se recetó clozapina se inscriban en un programa de monitoreo que incluye análisis de sangre frecuentes para medir sus recuentos de glóbulos blancos. Esta prueba debe realizarse antes de completar la receta inicial del medicamento y en los siguientes intervalos mínimos mientras toma el medicamento:

- Semanalmente durante los primeros seis meses
- Cada dos semanas durante los próximos seis meses
- Mensualmente después de 12 meses

Los pacientes deben completar las pruebas de sangre requeridas para que la farmacia les pueda dispensar su clozapina para el próximo intervalo de tratamiento [10].

Si un paciente desarrolla neutropenia mientras usa clozapina, la frecuencia de las pruebas de recuento de glóbulos blancos debe aumentarse a tres veces por semana, como mínimo, hasta que el recuento regrese a la normalidad. El medicamento puede continuarse si la neutropenia es leve, pero debe suspenderse si la neutropenia es moderada o grave, al menos hasta que la neutropenia vuelva a ser leve.

Riesgos cardiovasculares

La advertencia de recuadro negro en el etiquetado de la clozapina también indica que el medicamento puede causar los siguientes eventos cardiovasculares adversos:

- Hipotensión ortostática (caída repentina de la presión arterial al sentarse o pararse)
- Bradicardia (ritmo cardíaco lento)
- Síncope (pérdida repentina de conciencia)
- Paro cardíaco [11]

El riesgo de estos eventos adversos potencialmente fatales es más alto al inicio del tratamiento cuando la dosificación se está titulando hacia arriba, particularmente si la dosificación se intensifica rápidamente. Estos eventos pueden ocurrir con la primera dosis, incluso a la dosis inicial recomendada de 12.5

miligramos (mg) una o dos veces al día (la dosis diaria total máxima recomendada es de 900 mg). Los pacientes que tienen un historial de enfermedad cardiovascular, como un ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular; que están tomando medicamentos para la hipertensión; o que están deshidratados son más susceptibles a estos eventos adversos.

La clozapina también se asocia con miocarditis (inflamación del músculo cardíaco) y cardiomiopatía (agrandamiento, engrosamiento o cicatrización del músculo cardíaco) [12]. Las estimaciones de la frecuencia de la miocarditis en pacientes tratados con clozapina varían desde menos de una en 1,000 hasta el 3% de los pacientes [13]. Entre el 10 y el 30% de los pacientes que experimentan este evento adverso mueren [14].

Los síntomas de miocarditis y miocardiopatía incluyen dolor en el pecho, dificultad para respirar, frecuencia cardíaca rápida, palpitaciones, fiebre y síntomas parecidos a la gripe. La miocarditis ocurre con mayor frecuencia dentro de los primeros dos meses del tratamiento con clozapina, pero puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Para los pacientes que desarrollan miocarditis o miocardiopatía mientras toman clozapina, el medicamento debe suspenderse y, en general, no reiniciarse.

Convulsiones

El riesgo de convulsiones es otro peligro destacado en la advertencia de recuadro negro en el etiquetado/ficha técnica de la clozapina [15]. Aunque todos los antipsicóticos atípicos pueden aumentar el riesgo de convulsiones, este riesgo parece ser mayor con la clozapina [16]. El fabricante de clozapina informa que se estima que las convulsiones ocurren en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con el medicamento durante un año [17]. Las convulsiones son más frecuentes a medida que aumenta la dosis del medicamento. El tipo más común de convulsiones que se observa con la clozapina son las convulsiones tónico-clónicas (generalizadas), que causan problemas de conciencia y movimientos espasmódicos generalizados [18].

Los pacientes con antecedentes de convulsiones u otros factores de riesgo que predisponen a las convulsiones, como el traumatismo craneoencefálico, el uso de ciertos medicamentos o el abuso del alcohol, son más susceptibles a sufrir convulsiones mientras toman clozapina. Debido al alto riesgo de convulsiones, la etiqueta del medicamento advierte a los pacientes acerca de participar en actividades en las que la pérdida de conciencia podría causar daños graves a ellos mismos o a otros, como conducir un automóvil, operar maquinaria compleja, nadar o escalar.

No utilizar nunca en pacientes con demencia

Al igual que con todos los fármacos antipsicóticos [19], el etiquetado de la clozapina incluye una advertencia de recuadro negro que indica que su uso aumenta el riesgo de muerte en pacientes de edad avanzada con síntomas psicóticos relacionados con la demencia [20]. La advertencia enfatiza que la clozapina no está aprobada para su uso en pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

Lo que puede hacer

Debe usar clozapina solo si tiene esquizofrenia grave que no ha respondido adecuadamente a otros medicamentos antipsicóticos.

Si se usa, es esencial cumplir con el programa de análisis de sangre antes mencionado para minimizar el riesgo de que el conteo de glóbulos blancos alcance niveles peligrosamente bajos.

Debe consultar a su médico de inmediato si presenta cualquier síntoma de infección, enfermedad cardiovascular o convulsiones mientras toma clozapina (consulte el cuadro).

Póngase en contacto con su médico de inmediato si mientras toma clozapina experimenta alguno de los siguientes síntomas:

Síntomas de infección

- Tos persistente
- Falta de aliento
- Fiebre o escalofríos
- Llagas o úlceras dentro de su boca, encías o garganta o en su piel
- Heridas que tardan mucho tiempo en sanar
- Síntomas similares a la gripe (fatiga, dolores musculares o dolor en el pecho al respirar)
- Dolor o ardor al orinar
- Secreción vaginal inusual o picazón
- Dolor abdominal
- Llagas o dolor en o alrededor de su área rectal
- Debilidad extrema o cansancio

Síntomas cardiovasculares

- Mareos o vértigo al ponerse de pie
- Desmayos
- Dolor de pecho
- Falta de aliento
- Palpitaciones (sensación de ritmo cardíaco rápido o revoloteo en el pecho)
- Fiebre
- Síntomas parecidos a la gripe

Síntomas de convulsiones

- Pérdida de consciencia
- Sacudidas de las extremidades y la cara

Referencias

1. HLS Therapeutics. Label: clozapine (CLOZARIL). February 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019758s084lbl.pdf. Accessed December 5, 2017.
2. Food and Drug Administration. Approval package for sNDA 19-758/S047, Clozaril. December 18, 2002. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/019758Orig1s047.pdf. Accessed December 5, 2017.
3. Curto, M, Girardi N, Lionetto L, et al. Systematic review of clozapine cardiotoxicity. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(7):68. doi:10.1007/s11920-016-0704-3.
4. Drugs for psychotic disorders. *Med Lett Drugs Ther.* 2016;58(1510):160-165.
5. *Ibid.*
6. *Ibid.*
7. HLS Therapeutics. Label: clozapine (CLOZARIL). February 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019758s084lbl.pdf. Accessed December 5, 2017.
8. Clozapine. *Prescribe Int.* 1992;1(3):99-101.
9. Food and Drug Administration. Risk evaluation and mitigation strategy single shared system for clozapine. September 2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/rems/clozapine_2015-09-15_REMS_document.pdf. Accessed December 5, 2017.
10. Clozapine REMS. A guide for patients and caregivers: What you need to know about clozapine and neutropenia. September 2015. https://www.clozapinerems.com/CpmgClozapineUI/rems/pdf/resources/Clozapine_REMS_Guide_Patients_Caregivers.pdf. Accessed December 5, 2017.
11. HLS Therapeutics. Label: clozapine (CLOZARIL). February 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019758s084lbl.pdf. Accessed December 5, 2017.
12. *Ibid.*
13. Curto M, Girardi N, Lionetto L, et al. Systematic review of clozapine cardiotoxicity. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(7):68. doi:10.1007/s11920-016-0704-3.
14. *Ibid.*
15. HLS Therapeutics. Label: clozapine (CLOZARIL). February 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019758s084lbl.pdf. Accessed December 5, 2017.
16. Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs.* 2015;29(2):101-111.
17. HLS Therapeutics. Label: clozapine (CLOZARIL). February 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019758s084lbl.pdf. Accessed December 5, 2017.
18. Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs.* 2015;29(2):101-111.
19. Food and Drug Administration. FDA news release: FDA requests boxed warnings on older class of antipsychotic drugs. June 16, 2008. <https://wayback.archive-it.org/7993/20161022204622/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116912.htm>. Accessed December 5, 2017.
20. HLS Therapeutics. Label: clozapine (CLOZARIL). February 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019758s084lbl.pdf. Accessed December 5, 2017.

Desmopresina en aerosol nasal. Demasiado peligrosa para tartar la nicturia

(Drug for treating nighttime urination too dangerous)

Worst Pills Best Pills Newsletter, diciembre de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

El 3 de marzo de 2017, la FDA aprobó el aerosol nasal de desmopresina (NOCTIVA) para el tratamiento de la nicturia (despertarse por la noche para orinar) en adultos [1]. La aprobación está limitada a aquellos pacientes que tienen poliuria nocturna (sobreproducción de orina durante la noche) y se despiertan al menos dos veces por noche para orinar. Este es el primer y único medicamento aprobado en EE UU para la nicturia [2].

Public Citizen's Health Research Group ha designado el aerosol nasal de desmopresina como No Utilizar para el tratamiento de la nicturia debido a que los riesgos significativos del medicamento superan con creces sus beneficios, que se consideran mínimos.

Nueva forma de un medicamento antiguo

La desmopresina es una versión sintética de la hormona natural vasopresina [3], que produce la glándula pituitaria, una estructura del tamaño de un guisante ubicada debajo del cerebro. La desmopresina, como la vasopresina, funciona en parte estimulando los riñones para que reabsorban agua, reduciendo temporalmente el volumen de orina que se produce.

Desde 1978, la FDA ha aprobado varias otras formulaciones de desmopresina como aerosol nasal, tabletas orales e inyectables para uno o más de los siguientes usos: el tratamiento de la deficiencia de la hormona vasopresina, para controlar la enuresis nocturna en niños y para prevenir o tratar el sangrado en pacientes con ciertos trastornos hereditarios de la coagulación de la sangre, incluyendo la hemofilia A [4]. Estas versiones anteriores de desmopresina se comercializan en EE UU bajo las marcas DDAVP, MINIRIN y STIMATE, y también hay varias versiones genéricas.

Noctiva, la versión más nueva de desmopresina, solo está aprobada para tratar la nicturia [5]. A diferencia de otras formas de aerosol nasal con este medicamento, contiene una sustancia química que está destinada a mejorar la absorción de la droga a través del revestimiento interno de la nariz [6]. Noctiva se debe administrar por la noche aproximadamente 30 minutos antes de acostarse como un solo spray en una fosa nasal, y está disponible en dos concentraciones de dosificación: 0,75 microgramos (mcg) y 1,5 mcg por pulverización [7].

Generalidades sobre la nicturia

La nicturia es un síntoma, no una enfermedad o trastorno específico. Es más frecuente en personas mayores. Entre los adultos de 18 a 49 años, la nicturia ocurre con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres, pero después de los 60 es más común en los hombres [8].

Las causas comunes de nicturia incluyen: [9]

- Trastornos que causan hinchazón, como insuficiencia cardíaca y enfermedad renal
- Diabetes mal controlada
- Uso de diuréticos (por ejemplo, furosemida [LASIX])
- Ingesta excesiva de líquidos

- Consumo de cafeína o alcohol, especialmente antes de acostarse
- Agrandamiento de la próstata
- Vejiga hiperactiva
- Vejiga de tamaño reducido
- Infección del tracto urinario
- Apnea del sueño
- Hipertensión (presión arterial alta)

Diferentes factores asociados con la nicturia pueden estar presentes simultáneamente en un paciente. Algunos pacientes tienen poliuria nocturna sin que haya una causa identificable. Independientemente de la causa, el número de episodios de nicturia puede fluctuar notablemente de noche a noche en un mismo paciente [10].

Escasos beneficios de Noctiva

La efectividad de Noctiva se probó inicialmente en dos ensayos clínicos aleatorizados idénticos que en conjunto incluyeron a más de 600 adultos de 50 años o más con seis meses de tener, en promedio, al menos dos episodios de nicturia por noche [11,12,13]. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir Noctiva en una dosis nocturna inicial de 0.5 mcg (que podría aumentarse a 0.75 mcg) o una pulverización nasal de placebo durante siete semanas. Ninguno de los ensayos logró demostrar que Noctiva fuese eficaz para reducir la frecuencia de episodios de nicturia.

El fabricante de Noctiva decidió entonces llevar a cabo dos ensayos clínicos adicionales usando una dosis más alta del medicamento [14]. En conjunto, estos dos ensayos adicionales inscribieron a más de 1,300 sujetos de 50 años o más con una historia de seis meses de al menos dos episodios de nicturia por noche, en promedio. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir Noctiva, en dosis nocturnas de 0.75, 1.0 o 1.5 mcg, o un placebo durante 12 semanas. Comparado con el placebo, Noctiva a dosis de 0.75 y 1.0 mcg resultó, en promedio, en un episodio menos de nicturia cada cinco días. Para la dosis de 1.5 mcg, el efecto fue solo un poco mejor: una reducción promedio de un episodio de nicturia cada dos o tres días en comparación con el placebo. La importancia clínica de estas diferencias no está clara.

Junto a estos beneficios mínimos, el medicamento plantea riesgos graves.

Efectos adversos peligrosos

Al igual que otros medicamentos a base de desmopresina, el mayor peligro de Noctiva es que puede causar hiponatremia (niveles bajos de sodio o sal en la sangre). La FDA exige que el etiquetado de Noctiva incluya una advertencia de recuadro negro sobre este riesgo [15]. La hiponatremia súbita y severa es una emergencia médica porque puede causar hinchazón del cerebro, lo que puede causar confusión, pérdida de la conciencia, convulsiones, coma y muerte. La hiponatremia de leve a moderada por lo general no causa síntomas, pero incluso la hiponatremia leve puede asociarse con un mayor riesgo de

pérdida de la atención, inestabilidad al caminar, caídas y fracturas en los ancianos [16,17].

Durante los dos ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron las dosis más altas de Noctiva, se produjo hiponatremia en el 14% de los sujetos que recibieron la dosis de 1,5 mcg del medicamento, en el 10% de los que recibieron la dosis de 0,75 mcg y en el 5% de los que recibieron el placebo [18]. Se produjo hiponatremia severa en cinco sujetos (1%) que recibieron la dosis de 1,5 mcg de Noctiva, pero solo en un sujeto (0,2%) en el grupo placebo [19]. El riesgo de hiponatremia con el uso de Noctiva fue mayor en pacientes de 65 años o más que en aquellos de 64 años o menos [20]. Es muy probable que este riesgo sea mayor fuera de las circunstancias cuidadosamente controladas de un ensayo clínico.

Al analizar todos los ensayos clínicos de Noctiva, se encontró que cinco sujetos que recibieron el fármaco murieron, mientras que ningún sujeto que recibió un placebo murió [21]. En tres de estos casos, la FDA concluyó que la muerte probablemente no estaba relacionada con la medicación. Para los otros dos casos, la agencia no pudo descartar que Noctiva haya jugado un papel en las muertes.

Durante los ensayos clínicos, la hipertensión (presión arterial alta), un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, incluyendo infarto de miocardio y apoplejía, se produjo con una frecuencia ligeramente mayor en los sujetos que recibieron Noctiva que en los que recibieron un placebo [22].

Lo que puede hacer

Debe evitar comenzar tratamiento con Noctiva si no lo está tomando en este momento. Si ya lo está tomando, consulte con su médico antes de suspender el medicamento. Trabaje con su médico para optimizar el tratamiento de cualquier trastorno subyacente, asociado con nicturia, que pudiera tener. También debe evitar el consumo de cafeína, alcohol, medicamentos diuréticos y demasiada cantidad de líquido durante las horas previas a acostarse.

Referencias

- Food and Drug Administration. Approval letter for NDA 201656, NOCTIVA (desmopressin) nasal spray. March 3, 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/apletter/2017/201656Orig1s000Ltr.pdf. Accessed August 30, 2017.
- Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC). October 19, 2016. <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM525329.pdf>. Accessed August 30, 2017.
- Food and Drug Administration. Summary review for regulatory action for NDA 201656, Noctiva (desmopressin acetate) nasal spray. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/summary_review/2017/201656Orig1s000SumR.pdf. Accessed August 30, 2017.
- Ibid.*
- Serenity Pharmaceuticals. Label: desmopressin acetate nasal spray (NOCTIVA). March 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/201656bl.pdf. Accessed August 31, 2017.
- Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC). October 19, 2016. <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM525329.pdf>. Accessed August 30, 2017.
- Serenity Pharmaceuticals. Label: desmopressin acetate nasal spray (NOCTIVA). March 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/201656bl.pdf. Accessed August 31, 2017.
- Johnson TM. Nocturia: Clinical presentation, evaluation, and management in adults. *UpToDate*. August 8, 2017. <https://www.uptodate.com/contents/nocturia-clinical-presentation-evaluation-and-management-in-adults>. Accessed August 31, 2017.
- Ibid.*
- Ibid.*
- Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC). October 19, 2016. <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM525329.pdf>. Accessed August 30, 2017.
- ClinicalTrials.gov. NCT00937859: Treatment of patients with nocturia. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00937859>. Accessed August 31, 2017.
- ClinicalTrials.gov. NCT00937378: Treatment of patients with nocturia (non-PK study). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00937378>. Accessed August 31, 2017.
- Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC). October 19, 2016. <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM525329.pdf>. Accessed August 30, 2017.
- Serenity Pharmaceuticals. Label: desmopressin acetate nasal spray (NOCTIVA). March 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/201656bl.pdf. Accessed August 31, 2017.
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*. 2006;119(1):71.e1-8.
- Tolouian R, Alhamad T, Farazmand M, Mulla ZD. The correlation of hip fracture and hyponatremia in the elderly. *J Nephrol*. 2012;25(5):789-793.
- Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC). October 19, 2016. <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM525329.pdf>. Accessed August 30, 2017.
- Ibid.*
- Ibid.*
- Ibid.*
- Serenity Pharmaceuticals. Label: desmopressin acetate nasal spray (NOCTIVA). March 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/201656bl.pdf. Accessed August 31, 2017.

No use fentanilo para el dolor no relacionado con el cáncer (*Do not use fentanyl for non-cancer pain*)

Worst Pills Best Pills Newsletter, febrero de 2018

Traducido por Salud y Fármacos

En septiembre de 2017, The New York Times reportó información actualizada del gobierno federal de EE UU sobre el número de muertes por sobredosis de medicamentos en los últimos años. Las cifras fueron asombrosas: las muertes por sobredosis aumentaron un 22% entre 2015 y 2016. El único fármaco involucrado en la mayoría de las muertes (20,000 de 64,000 muertes por sobredosis en 2016) y que ha causado el mayor incremento de muertes por sobredosis (540% de aumento de 2014 a 2016) en los últimos años fue el opiáceo fentanilo, tanto en sus formas prescritas (ABSTRAL, ACTIQ, DURAGESIC, FENTORA, IONSYS, LAZANDA, SUBLIMAZE, SUBSYS) como en sus formas ilícitas. Esto no sorprende porque el fentanilo es extremadamente potente y, por lo tanto, puede ser letal incluso a dosis muy bajas.

Acerca del fentanilo

El fentanilo es un opiáceo sintético. Originalmente se usó como anestésico y solo más tarde para aliviar el dolor en dosis bajas. Es extremadamente potente, aproximadamente 50-100 veces más que la morfina.

La mayoría de las versiones de fentanilo que se prescriben (Abstral, Actiq, Fentora, Lazanda y Subsys) están aprobadas por la FDA solo para pacientes con cáncer que sufren episodios de dolor agudo "avanzado", que ya están recibiendo opiáceos las veinticuatro horas del día para tratar el dolor persistente del cáncer. Están aprobados solo para pacientes con cáncer que se consideran "tolerantes a los opiáceos": es decir, pacientes que ya han recibido dosis suficientes de otros opiáceos durante al menos una semana y cuyos cuerpos por lo tanto se han ajustado a los potentes efectos de los opiáceos.

La FDA ha aprobado otras dos versiones de fentanilo para su uso exclusivo en hospitales u otros centros hospitalarios: para el alivio del dolor postquirúrgico agudo (Ionsys) o como anestésico (Sublimaze). Solo una formulación de fentanilo, el parche cutáneo Duragesic, está aprobado para uso ambulatorio para el dolor en pacientes no oncológicos para quienes las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas o no toleradas.

Estudios de fentanilo

No cabe duda de que el fentanilo en dosis bajas es eficaz para tratar el dolor en pacientes con cáncer que son "tolerantes a los opiáceos" y, en algunos pacientes con cáncer, cuando se usa según lo indicado, puede ocasionar menos efectos secundarios leves, como náuseas, vómitos, estreñimiento, boca seca, mareos y somnolencia, que otros opiáceos menos potentes. Sin embargo, debido a su potencia, el fentanilo también puede provocar depresión respiratoria mortal a dosis relativamente bajas, especialmente en pacientes cuyos cuerpos no están acostumbrados a los opiáceos (conocidos como pacientes "sin tratamiento previo"). El fentanilo tiene una larga lista de otros efectos secundarios, incluyendo los siguientes, que están enumerados en una advertencia de recuadro negro en la etiqueta del medicamento:

- Puede ser fatal si se ingiere accidentalmente, especialmente por los niños

- Interacción fármaco-fármaco potencialmente mortal con muchos medicamentos orales o inyectables, incluyendo las benzodiazepinas (por ejemplo, alprazolam [XANAX]), eritromicina (EES, ERY-TAB, ERYC, ERYPED, PCE), medicamentos antifúngicos (por ejemplo, ketoconazol [solo genérico]), inhibidores de la proteasa para la infección por VIH (por ejemplo, ritonavir [KALETRA, NORVIR, TECHNIVIE, VIEKIRA]), rifampina (RIFADIN, RIFAMATE, RIFATER, RIMACTANE), carbamazepina (CARBATROL, CARNEXIV, EPITOL, EQUETRO, TEGRETOL, TERIL) y fenitoína (DILANTIN, PHENYTEK)
- Adicción, abuso y uso indebido
- Si se usa durante el embarazo, riesgo de que el recién nacido tenga un síndrome de abstinencia a opiáceos que puede ser mortal

Otros riesgos del fentanilo son el síndrome de serotonina, si se usa con ciertos medicamentos serotoninérgicos (por ejemplo, el antidepresivo fluoxetina [PROZAC, SARAFEM, SELFEMRA]), insuficiencia de la glándula suprarrenal, presión arterial gravemente baja, inflamación del cerebro y tejidos circundantes, obstrucción del intestino o del conducto de la bilis, aumento del riesgo de convulsiones en pacientes con epilepsia, deterioro de la capacidad para conducir y participar en otras actividades peligrosas, y disminución de la frecuencia cardíaca.

Para los pacientes que no tienen cáncer, no existe evidencia aceptable de que el fentanilo o cualquier otro opiáceo sea efectivo para el alivio a largo plazo de las afecciones dolorosas crónicas en adultos o niños. En pacientes que no tienen cáncer, independientemente de si el fentanilo es eficaz para el alivio del dolor a largo plazo, conlleva riesgo de muerte en dosis muy bajas y la existencia de alternativas más seguras para el tratamiento del dolor (incluyendo los opiáceos menos potentes) hace que no sea adecuado utilizarlos en pacientes sin cáncer.

Epidemia de sobredosis: el mayor contribuyente es el fentanilo

El papel de fentanilo en la epidemia de sobredosis por opiáceos ha sido relativamente reciente, solo estuvo involucrado en 3.000 muertes por sobredosis de medicamentos en 2014, pero en 20.000 (casi un tercio de todas las muertes por sobredosis de medicamentos en EE UU) en 2016. Muchas de estas muertes involucraron a versiones ilegales de fentanilo, que cada vez se mezclan más con heroína procedente del mercado negro. Sin embargo, legalmente (pero probablemente de forma inapropiada en muchos casos) el fentanilo recetado también ha jugado un papel importante para garantizar un amplio suministro del medicamento. En los primeros nueve meses de 2016 se llegaron a dispensar 4,6 millones de recetas. El fentanilo obtenido de un médico puede desviarse ilegalmente hacia la venta en la calle. Además, muchos de los pacientes a quienes se les prescribió fentanilo ingirieron una sobredosis de la droga.

Lo que puede hacer

No use fentanilo a menos que sea un paciente con cáncer, con un dolor importante relacionado con el cáncer, que haya desarrollado tolerancia a los opiáceos y que pueda tomar el

medicamento exactamente según lo recetado y bajo la estrecha supervisión de su médico.

Referencias

- Katz J. The first count of fentanyl deaths in 2016: Up 540% in three years. September 2, 2017. The New York Times. https://www.nytimes.com/interactive/2017/09/02/upshot/fentanyl-drug-overdose-deaths.html?_r=0. Accessed December 8, 2017.
- Bond A. Why fentanyl is deadlier than heroin, in a single photo. STAT. September 29, 2016. <https://www.statnews.com/2016/09/29/fentanyl-heroin-photo-fatal-doses/>. Accessed December 8, 2017.
- Centers for Disease Control and Prevention. Fentanyl. August 29, 2017. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/opioids/fentanyl.html>. Accessed December 8, 2017.
- Sentynl Therapeutics. Label: fentanyl sublingual tablets (ABSTRAL). December 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022510s0151bl.pdf. Accessed December 8, 2017.
- Teva Pharmaceuticals. Label: fentanyl oral transmucosal lozenge (ACTIQ). December 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022510s0151bl.pdf. Accessed December 8, 2017.
- Teva Pharmaceuticals. Label: fentanyl buccal tablet (FENTORA). December 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021947s0191bl.pdf. Accessed December 8, 2017.
- Depomed. Label: fentanyl nasal spray (LAZANDA). March 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022569s0241bl.pdf. Accessed December 8, 2017.
- Insys Therapeutics. Label: fentanyl sublingual spray (SUBSYS). December 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202788s0161bl.pdf. Accessed December 8, 2017.
- The Medicines Company. Label: fentanyl iontophoretic transdermal system (IONSYS). December 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021338s0071bl.pdf. Accessed December 8, 2017.
- Akorn. Label: fentanyl citrate injection (SUBLIMAZE). December 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/016619s0381bl.pdf. Accessed December 8, 2017.
- Janssen Pharmaceuticals. Label: fentanyl transdermal system (DURAGESIC). December 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019813s0691bl.pdf. Accessed December 8, 2017.
- Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 5; Issue 10:CD010270.
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 29; Issue 5:CD011056.
- Bond A. Why fentanyl is deadlier than heroin, in a single photo. STAT. September 29, 2016. <https://www.statnews.com/2016/09/29/fentanyl-heroin-photo-fatal-doses/>. Accessed December 8, 2017.
- Sentynl Therapeutics. Label: fentanyl sublingual tablets (ABSTRAL). December 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022510s0151bl.pdf. Accessed December 8, 2017.
- Katz J. The first count of fentanyl deaths in 2016: Up 540% in three years. September 2, 2017. The New York Times. https://www.nytimes.com/interactive/2017/09/02/upshot/fentanyl-drug-overdose-deaths.html?_r=0. Accessed December 8, 2017.
- Lewis N, Ockerman E, Achenbach J, Lowery W. Fentanyl linked to thousands of urban overdose deaths. August 15, 2017. The Washington Post. https://www.washingtonpost.com/graphics/2017/national/fentanyl-overdoses/?utm_term=.8f1c62ad8227. Accessed December 8, 2017.
- Drug Enforcement Administration. Diversion Control Division. FENTANYL. December 2016. https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/fentanyl.pdf. Accessed December 8, 2017.

La tendencia de utilización de gabapentinoides y sus riesgos

Ana Gangoso

FarmacosKm0, 27 de enero de 2018

<https://farmacoskm0.wordpress.com/2018/01/27/la-tendencia-de-utilizacion-de-gabapentinoides-y-sus-riesgos/>

Es una buena revisión de la literatura sobre el uso de la gabapentina y la pregabalina. Se puede leer el artículo completo en el enlace que aparece en el encabezado.

Guanfacina (Intuniv) y el trastorno de déficit de atención e hiperactividad

Revue Prescrire 2017; 37 (403): 229-332

Traducido por Salud y Fármacos

Somnolencia excesiva y daños cardiovasculares graves.

EVALUACIÓN: NO ACEPTABLE

Según cinco ensayos clínicos con aproximadamente 1.800 niños y adolescentes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad, la guanfacina en monoterapia o en combinación con una anfetamina no ha probado su eficacia en mejorar las relaciones familiares y sociales. Por otra parte, presenta efectos adversos frecuentes y en ocasiones graves que incluyen somnolencia, hipotensión, bradicardia y síncope. La guanfacina es un fármaco a evitar.

Intuniv – comprimidos de guanfacina

1 mg, 2 mg, 3 mg o 4 mg de guanfacina por comprimido de liberación prolongada

Agonista alfa-2 adrenérgico

Indicación: “trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes de 6 a 17 años cuando los estimulantes no son adecuados, no se toleran o han mostrado ser ineficaces (...) como parte de un programa de tratamiento integral del TDAH”. [procedimiento centralizado de la UE]

Comparar antes de decidir

En niños, el diagnóstico del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se basa en síntomas inespecíficos: falta

de atención, inquietud e impulsividad. La línea entre el TDAH y el comportamiento normal en la infancia resulta algo vaga. Las consecuencias principales son la perturbación de las relaciones familiares y sociales, así como del rendimiento escolar [1,2].

Un programa de tratamiento integral que incluye medidas psicológicas, educativas y posiblemente sociales, resulta de utilidad para la mayoría de los niños. La terapia farmacológica raramente es necesaria y debería reservarse para niños cuyo comportamiento tiene consecuencias problemáticas [1,2].

En los raros casos en que la terapia farmacológica resulta adecuada, la anfetamina metilfenidato produce mejoras a corto plazo en las relaciones familiares y con los profesores y, hasta cierto grado, en el rendimiento escolar. No es efectivo en aproximadamente una cuarta parte de los niños [1,2,3]. El metilfenidato tiene muchos efectos adversos, en ocasiones graves, incluyendo trastornos neuropsiquiátricos y cardiovasculares. También se han notificado casos de hipertensión pulmonar, valvulopatías y muerte súbita [1,4-6]. Atomoxetina, un inhibidor “selectivo” de la recaptación de la noradrenalina, es probablemente menos efectivo que el metilfenidato, y su perfil de efectos adversos no es más favorable (a)[2]. El uso de estos fármacos en niños que simplemente son bulliciosos los expone a riesgos desproporcionados [2].

¿Qué hay nuevo?

La guanfacina (Intuniv, Shire) es un agonista alfa-2 adrenérgico, como la clonidina, un fármaco antihipertensivo de acción central [7-10]. La guanfacina modifica la transmisión sináptica de la noradrenalina en el sistema nervioso central, y también reduce el tono simpático periférico, de ahí su uso durante muchos años como fármaco antihipertensivo, típicamente a una dosis de 2 mg al día.

En 2015, la Unión Europea autorizó la guanfacina en una dosis máxima de 7 mg al día para niños mayores de 6 años diagnosticados de TDAH en los que los “psicoestimulantes” (metilfenidato en particular) no eran lo suficientemente efectivos o eran inadecuados o provocaban excesivos efectos adversos.

Cuando no se puede emplear o no funciona el tratamiento con metilfenidato, la guanfacina ¿mejora las relaciones con la familia o en la escuela? ¿Reduce las dificultades en la escuela? ¿Cuáles son sus efectos adversos, en particular sus efectos cardiovasculares?

Sin efecto probado en las relaciones familiares o sociales. Los datos de evaluación que se anexaron para apoyar la solicitud del permiso de comercialización de la guanfacina para niños diagnosticados con TDAH no contienen ningún ensayo que compare el fármaco con el metilfenidato [10].

Cuatro ensayos aleatorizados y de doble ciego compararon guanfacina (de 1 mg a 7 mg al día) con un placebo durante 8 a 15 semanas en un total de 1.321 niños y adolescentes entre 6 y 17 años [10]. Los documentos que identificamos no especificaban si se empleó guanfacina tras fracasar el tratamiento con metilfenidato. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes calificados por los investigadores como “respondedores”, definiéndose la “respuesta” como una reducción desde la situación basal de al menos un 25-30% en una

puntuación de una escala de puntuación de síntomas. Este criterio de valoración se definió tras el inicio del ensayo, lo cual debilita la fuerza de la evidencia de estos resultados [10]. En general, la tasa de “respuesta” fue entre un 13% y 24% superior en los grupos de guanfacina que en los grupos placebo (diferencias estadísticamente significativas). En uno de estos ensayos, la guanfacina también se comparó con la atomoxetina: 64% fueron “respondedores” frente al 55% con atomoxetina (sin diferencia estadísticamente significativa según nuestros cálculos) [10].

No se determinó que la guanfacina tuviera un efecto favorable sobre las relaciones familiares o sociales, ni sobre el rendimiento escolar en los dos ensayos que evaluaron estos resultados [19].

Un ensayo de nueve semanas que comparó la guanfacina con un placebo en 455 niños y adolescentes, en adición a una anfetamina, en particular metilfenidato, mostró que la guanfacina producía una mejora estadísticamente significativa en la puntuación de síntomas. Pero la relevancia clínica de la diferencia entre los grupos es incierta: una diferencia media de 4,9 puntos en una escala con un rango de 0 a 54 puntos [10-12].

Somnolencia, cefalea, fatiga, aumento de peso. El perfil de efectos adversos conocidos de la guanfacina es similar al de otros agonistas alfa-2 adrenérgicos como la clonidina. Incluye: trastornos gastrointestinales, incluyendo sequedad bucal, estreñimiento, y anorexia; trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo depresión, ansiedad, fatiga, descenso del nivel de alerta, convulsiones, trastornos del sueño, y sueños anormales; trastornos cardiovasculares, incluyendo hipotensión ortostática, bradicardia, y crisis hipertensiva si se interrumpe el tratamiento de forma abrupta; retención urinaria o incontinencia; impotencia y pérdida de la libido; sequedad ocular; e hipo- o hiperglucemia [7-9].

Durante el desarrollo de la guanfacina para el TDAH, 2.411 niños y adolescentes recibieron tratamiento con guanfacina, en comparación con 973 que recibieron un placebo y 112 que recibieron atomoxetina. La mitad de los pacientes fueron tratados durante un periodo inferior a 70 días. Solo 336 niños recibieron guanfacina durante al menos un año [10]. En general, se notificaron efectos adversos en el 73% de los pacientes en los grupos de guanfacina frente a un 37% en los grupos placebo, y frente a un 55% en el grupo de atomoxetina [10]. Aproximadamente el 9% de los pacientes en los grupos de guanfacina tuvieron al menos un evento adverso calificado como grave, frente al 2% en los otros grupos [10].

Los eventos adversos notificados con más frecuencia con la guanfacina fueron: somnolencia (en el 41% de los pacientes frente al 10% con placebo), cefalea (27% frente a 16%), fatiga (18% frente a 6%), dolor abdominal (12% frente a 5%) y descenso del nivel de alerta (10% frente a 2%). La somnolencia y el descenso del nivel de alerta fueron dosis-dependientes [10]. El descenso del nivel de alerta puede producir caídas y accidentes, y afectar al rendimiento académico [10].

Se notificó un nivel de glucosa en sangre superior a 1,6 g/l en el 0,9% de los pacientes tratados con guanfacina frente al 0,1% en los otros grupos [10].

Los datos recopilados de 60 niños mostraron un aumento medio del índice de la masa corporal de 2,2 kg/m² después de dos años de tratamiento con guanfacina: 22,2 kg/m² frente a 20 kg/m² al inicio del tratamiento. En un caso clínico, un niño tratado con guanfacina aumentó 10 kg en cuatro semanas [10].

Este perfil de efectos adversos se ha confirmado con datos procedentes de unos 100 niños y adolescentes que recibieron tratamiento con guanfacina durante al menos dos años [13].

Hipotensión, bradicardia, síncope, prolongación del intervalo QT.

Durante el desarrollo clínico, se produjeron casos de hipotensión en aproximadamente el 6% de los pacientes en los grupos de guanfacina frente al 0,7% en los grupos placebo. Dieciséis pacientes (0,7%) en los grupos de guanfacina experimentaron un síncope [10]. Un síncope puede derivar en caídas y accidentes.

Se observó un descenso de la frecuencia cardíaca y la prolongación del intervalo QT en los grupos de guanfacina. Estos efectos fueron dosis-dependientes [10]. En general, la bradicardia tuvo lugar en el 11% de los pacientes tratados con guanfacina, frente a menos del 1% en los otros grupos. Se midió un intervalo QT de 480 msec o más en el 0,8% de los pacientes tratados con guanfacina, frente a ningún caso en los otros grupos, y se halló una prolongación del intervalo QT de al menos 60 msec en el 14% de los sujetos tratados con guanfacina frente a aproximadamente un 1% en los otros grupos [10].

Si la retirada de guanfacina se efectúa sin una disminución gradual de la dosis, se puede predecir la aparición de un efecto rebote con hipertensión y taquicardia [8, 9]. En ocasiones estos efectos se retrasan porque la guanfacina tiene una semi-vida de eliminación larga (aproximadamente 18 horas) [11]. Desde su comercialización, también se han notificado casos de encefalopatía hipertensiva tras la retirada abrupta de guanfacina [11].

Como el metilfenidato, la guanfacina también es un agonista de los receptores 5-HT_{2B} de la serotonina in vitro. La activación de estos receptores puede desencadenar el desarrollo de valvulopatías [6,10]. Hay que hacer un seguimiento prolongado para poder estimar el riesgo de valvulopatía en niños tratados con guanfacina.

Farmacovigilancia: informes de numerosos efectos adversos.

La guanfacina se aprobó en EE UU y en 2013 en Canadá para niños diagnosticados con TADH [10].

La compañía ha analizado los efectos adversos descritos en informes espontáneos, documentos de agencias reguladoras y literatura científica [10]. Esta revisión identificó 5.493 efectos adversos, 451 (8%) de los cuales se calificaron como graves. Estos incluían principalmente: trastornos neurológicos (33% de los casos), incluyendo síncope, convulsiones, y pérdida de consciencia; trastornos psiquiátricos (24% de los casos), incluyendo ideas y comportamiento suicida, y alucinaciones; y trastornos cardiovasculares (17% de los casos), como hipotensión y arritmia, incluyendo tres casos de extrasístoles ventriculares [10].

Muchas interacciones farmacológicas. Aproximadamente la mitad de la dosis de guanfacina se metaboliza por el hígado, principalmente por las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 del citocromo P450 [10,11]. Por tanto, resultan predecibles las interacciones farmacocinéticas con inhibidores o inductores de estas enzimas.

A veces las concentraciones plasmáticas de ácido valproico se incrementan cuando se co-administran con la guanfacina, posiblemente por la inhibición competitiva de su vía metabólica de glucuronidación [11].

Una proporción de la dosis de guanfacina se elimina sin cambios por vía renal. La insuficiencia renal o la co-administración de un fármaco nefrotóxico puede producir una sobredosis de guanfacina [10,11].

La ingesta de guanfacina con alimentos con alto contenido en grasas aumenta su absorción gastrointestinal, lo cual puede producir una sobredosis [10,11].

Pueden esperarse interacciones farmacodinámicas, en particular con fármacos sedantes y antihipertensivos y con fármacos que producen bradicardia o prolongación del intervalo QT. Además, debe evitarse el consumo de alcohol ya que éste aumenta el riesgo de somnolencia y de descenso del nivel de alerta [11].

Embarazo: teratógeno en ratones. En estudios con animales, la guanfacina fue teratógena en ratones, pero no en ratas o conejos. Se observó fetotoxicidad en ratas y conejos. Hay pocos datos disponibles sobre el uso de guanfacina en mujeres embarazadas con hipertensión o adolescentes embarazadas con TADH [10,11,14].

Otras evaluaciones

Los siguientes extractos proceden de las conclusiones alcanzadas por otros equipos independientes de la industria farmacéutica que han examinado los datos de evaluación clínica sobre la guanfacina en niños diagnosticados con TADH (nuestra traducción).

Institut for rationel farmakoterapi (Dinamarca). “En comparación con un placebo, Intuniv [guanfacina] solo tiene un efecto moderado sobre los síntomas principales del TADH. Parece que el efecto de Intuniv es menor que el del metilfenidato, pero es comparable o superior a la atomoxetina. (...) Las reacciones adversas y los riesgos de interacción son significativos y pueden ser graves; (...) la sedación y somnolencia son comunes (...). Intuniv afecta a (...) la presión arterial, y se han notificado incidentes de síncope. (...) Intuniv (...) solo debería emplearse en el tratamiento del TADH si metilfenidato, atomoxetina y lisdexanfetamina no son apropiados, no se toleran o no producen efecto alguno, ya que el perfil de reacciones farmacológicas adversas y el riesgo de interacciones son preocupantes” [15].

Arznei-Telegramm (Alemania). “Los datos sobre la seguridad y efectividad a largo plazo, así como los ensayos comparativos con otros fármacos psicoestimulantes, son escasos. La somnolencia aparece en el 40% de los niños. Los accidentes y lesiones son más frecuentes que con el placebo. Se han notificado casos de hipotonía, bradicardia, síncope y aumento de peso. La

prolongación del intervalo QT sugiere potencial arritmogénico. Desaconsejamos su uso” [16].

Drug and Therapeutics Bulletin (Reino Unido). “La alta incidencia de efectos adversos resulta preocupante, en particular somnolencia, efectos cardiovasculares y aumento de peso. Los pacientes requieren una evaluación de la frecuencia cardíaca, presión arterial, altura, peso y masa muscular antes y durante el tratamiento con guanfacina.

Dada la falta de datos comparativos con otros fármacos para el tratamiento del TADH, y el problema del riesgo de sedación, efectos cardiovasculares y obesidad, creemos que el papel de la guanfacina en el tratamiento del TADH es muy limitado. Hasta que no haya más evidencias sobre la eficacia y seguridad a largo plazo solo especialistas en el tratamiento del TADH deberían prescribir y realizar seguimiento de este tratamiento” [17].

En la práctica

Para niños y adolescentes diagnosticados con TADH, recurrir a la terapia farmacológica debe seguir siendo una excepción. A comienzos de 2017, no se ha demostrado que la guanfacina, sola o en combinación con una anfetamina, mejore las relaciones familiares y sociales o el rendimiento académico cuando un fármaco psicoestimulante no ha sido efectivo. Por otra parte, la guanfacina provoca muchos efectos adversos, en particular somnolencia excesiva, lo que puede producir accidentes y dificultades académicas, y trastornos cardiovasculares graves. En la práctica, resulta más razonable evitar la guanfacina.

Búsqueda bibliográfica de Prescrire hasta el 10 de marzo de 2017.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Shire no nos proporcionó ninguna documentación.

1. Prescrire Rédaction “Hyperactivité avec déficit de l’attention: gare au dérapage (suite). Le méthylphénidate n’est qu’un recours” *Rev Prescrire* 2004; 24 (249): 289-291.
2. Prescrire Editorial Staff “Atomoxetine. Attention-deficit/hyperactivity disorder: no better than methylphenidate” *Prescrire Int* 2009; 19 (105): 5-8.
3. Prescrire Rédaction “méthylphénidate (Ritaline^o) comprimés” *Rev Prescrire* 1997; 17 (174): 391-396.
4. Prescrire Editorial Staff “Methylphenidate: cardiac disorders” *Prescrire Int* 2017; 26 (179): 46-47.
5. Prescrire Rédaction “Méthylphénidate: un amphétaminique à en manier qu’avec beaucoup de précautions” *Rev Prescrire* 2011; 31 (330): 263.
6. Prescrire Editorial Staff “Methylphenidate: pulmonary hypertension and heart valve disease” *Prescrire Int* 2015; 24 (161): 154-155.
7. “Guanfacine hydrochloride”. En: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso 12 de enero de 2017: 4 páginas.
8. “Clonidine”. En: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso 7 de febrero de 2017: 20 páginas.
9. Prescrire Rédaction “2-1-7. Patients sous moxonidine, clonidine ou autre hypotenseur central” *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions Médicamenteuses).
10. EMA - CHMP “Public assessment report for Intuniv. EMEA/H/C/003759/0000” 23 de julio de 2015: 86 páginas.
11. European Commission “SPC-Intuniv” 15 de diciembre de 2016: 18 páginas.
12. FDA “Full prescribing information-Intuniv” Julio 2016: 25 páginas.
13. EMA - CHMP “Public assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No1901/2006 for Intuniv. EMEA/H/C/003759/P46/003.1” 15 de diciembre de 2016: 19 páginas.
14. FDA “Label-Tenex” 7 de marzo de 2013: 11 páginas.
15. “Intuniv (guanfacin)” 23 de mayo de 2016, Institut for rationel farmakoterapi. www.irf.dk acceso 16 de febrero de 2017: 3 páginas.
16. “guanfacin (Intuniv retard)” *Arznei-Telegramm* 2016; 47 (3): 27-9.
17. “Guanfacine for ADHD in children and adolescents” *Drug Ther Bull* 2016; 54 (5): 56-60.

Milnacipran para la fibromialgia: No lo utilice (*Milnacipran for fibromyalgia: Do not use*)

Worst Pills Best Pills Newsletter, enero de 2018

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA aprobó el milnacipran (SAVELLA) en 2009 para el tratamiento de la fibromialgia en adultos, y sigue siendo su único uso aprobado [1]. La aprobación fue controvertida porque más tarde ese mismo año, la contraparte europea de la FDA, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), optó por no aprobar el milnacipran para la fibromialgia porque consideró que el medicamento tenía solo efectividad “marginal” y sigue sin estar aprobado en Europa [2].

En 2010, Public Citizen’s Health Research Group solicitó a la FDA que prohibiera el milnacipran por los mismos motivos de efectividad inadecuada, además del hecho de que el medicamento presenta muchos riesgos graves. [3]

Fibromialgia

La fibromialgia es un síndrome crónico que consiste en dolor musculoesquelético generalizado que se acompaña de fatiga, problemas para dormir y dificultades por el estado de ánimo y la memoria [4]. Las causas de la fibromialgia siguen siendo desconocidas, pero se sospecha que un sistema nervioso

disfuncional juega un papel importante. En algunas personas, los síntomas comienzan después de un trauma físico, cirugía, infección o estrés psicológico mayor, sin embargo, en otros los síntomas se desarrollan gradualmente sin que se pueda identificar un desencadenante. La fibromialgia afecta a entre el 2 y el 4% de las personas, más mujeres que hombres [5].

No hay cura para la fibromialgia, pero los síntomas a menudo se pueden mejorar con cambios en el estilo de vida, como hacer más ejercicio y dormir, y terapia cognitiva conductual [6,7]. Una serie de estudios han demostrado que varios tipos de ejercicio, incluyendo el aeróbico [8], de resistencia [9] y los ejercicios acuáticos [10] pueden mejorar varios aspectos de los síntomas de la fibromialgia y de la calidad de vida.

Milnacipran: ineficaz y peligroso

La etiqueta aprobada por la FDA de Milnacipran enumera numerosos riesgos graves asociados con el medicamento (ver cuadro a continuación) [11]. Entre los riesgos más graves están los pensamientos y conductas suicidas, el síndrome de

serotonina, el aumento de la presión arterial y el aumento del ritmo cardíaco.

Graves riesgos asociados con Milnacipran

- Pensamientos y comportamientos suicidas
- Síndrome de serotonina (los síntomas pueden incluir agitación, confusión, pérdida de la coordinación muscular, músculos rígidos, sudoración intensa, diarrea, escalofríos, fiebre y pérdida del conocimiento)
- Aumento de la presión sanguínea
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Aumento de las convulsiones
- Toxicidad hepática
- Dependencia física y síntomas de abstinencia
- Hiponatremia (bajo nivel de sodio en la sangre)
- Sangrado anormal
- Activación de la manía
- Dificultad para orinar
- Problemas testiculares y de eyaculación
- Ataques agudos de glaucoma
- Agravación de la enfermedad hepática con el uso de alcohol
- Peligro para un feto o recién nacido si se usa durante el embarazo
- Peligro para el lactante
- Interacciones peligrosas con otras drogas; por ejemplo, digoxina (LANOXIN), clomipramina (ANAFRANIL), fenelzina (NARDIL) y otros antidepresivos conocidos como inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), fluoxetina (PROZAC, SARAFEM, SELFEMRA, SYMBYAX), venlafaxina (EFFEXOR XR) y otros inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (ISRS e IRSN, respectivamente)
- Problemas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y estreñimiento

Milnacipran puede llevar a pensamientos y conductas suicidas en usuarios menores de 25 años de edad; este riesgo aparece en la etiqueta del medicamento (y en la de todos los antidepresivos) como advertencia de caja negra, la advertencia más prominente que la FDA puede requerir. Se ha incluido en la etiqueta de milnacipran, aunque el medicamento no está aprobado para la depresión, porque afecta al cuerpo de la misma manera y, por lo tanto, se espera que tenga riesgos similares, como una clase de antidepresivos conocidos como inhibidores de la recaptación de serotoninorrepinefrina (IRSN).

El aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca se han asociado con eventos cardiovasculares graves y con frecuencia fatales, como el ataque cardíaco. El hecho de que el milnacipran, al igual que otros IRSN, consistentemente hayan demostrado elevar, estando en reposo, la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca es preocupante, especialmente porque los pacientes con fibromialgia ya podrían tener un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria [12,13].

Las revisiones recientes confirman un beneficio marginal

En 2015, se publicó una revisión exhaustiva de la evidencia proveniente de los ensayos clínicos sobre los beneficios y riesgos del milnacipran [14]. La revisión incluyó a todos los estudios aleatorizados, doble ciego, de al menos ocho semanas de duración que compararon milnacipran con un placebo para el tratamiento de la fibromialgia en adultos. La revisión encontró seis de esos ensayos que incluyeron en total a aproximadamente 4.200 sujetos y duraron entre ocho y 24 semanas.

Se produjeron niveles moderados de alivio del dolor (de al menos 30%) en alrededor del 40% de los sujetos que recibieron milnacipran, en comparación con el 30% de los sujetos que recibieron placebos. La evidencia fue insuficiente para determinar si milnacipran proporciona niveles más sustanciales

de alivio del dolor (de al menos 50%). Los autores también señalaron que incluso estos modestos niveles de alivio del dolor con milnacipran pueden haberse sobreestimado debido a la forma en que se analizaron los datos de los ensayos.

Estos resultados sugieren tres cosas: Primero, la eficacia del milnacipran para aliviar el dolor de la fibromialgia es muy limitada.

En segundo lugar, el 30% de los sujetos que recibieron un placebo (casi tantos como los que recibieron milnacipran) experimentaron una reducción significativa del dolor a pesar de que la píldora placebo no tenía propiedades analgésicas. Esto puede indicar que el dolor de la fibromialgia tiene un fuerte componente psicológico o que otros aspectos relacionados con la participación en los ensayos (como una mayor motivación para mejorar el estilo de vida) ayudaron a mejorar el dolor de los sujetos sin ninguna intervención farmacológica.

En tercer lugar, los ensayos más largos que compararon milnacipran con placebo duraron solo 24 semanas. Esto es preocupante porque es imposible saber cuántos pacientes dejan de tomar milnacipran a largo plazo, dados los minúsculos beneficios del medicamento. Además, la corta duración de los ensayos significa que aún se desconocen los riesgos cardiovasculares a largo plazo, como el aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca inducidos por el milnacipran.

Otro estudio que se publicó en 2015 revisó todos los ensayos aleatorizados de milnacipran en comparación con placebo para el dolor neuropático [15], una afección para la cual el milnacipran no está aprobado, pero para la cual se podría estar usando ampliamente. La revisión encontró que "no había evidencia para apoyar el uso de milnacipran para tratar afecciones de dolor neuropático".

Alegaciones de soborno

Según acusaciones del Departamento de Justicia de EE UU (DOJ) y por las que se llegó a un acuerdo de US\$38 millones entre el Departamento de Justicia y Allergan en diciembre de 2016, la versión de marca de milnacipran, Savella, fue uno de los medicamentos por los que su fabricante, Forest Laboratories (ahora propiedad de Allergan), pagó sobornos a los médicos para que lo promovieran entre sus colegas [16].

El Departamento de Justicia alegó que Allergan proporcionó "incentivos impropios" a los médicos en forma de "pagos y comidas" para alentar a otros médicos a recetar Savella y otros dos medicamentos. En algunos casos, los pagos se hicieron incluso antes de que los médicos contratados realizaran un servicio a cambio, lo que indica que los pagos pueden haber sido sobornos para inducir a los médicos a recetar los medicamentos ellos mismos.

Que Allergan llegue al extremo de violar la ley para promocionar a Savella no debería sorprendernos; los minúsculos beneficios del medicamento probablemente contribuyen a que muchos médicos duden en recetarlo a sus pacientes con fibromialgia.

Lo que puede hacer

No use milnacipran. En cambio, si le diagnostican fibromialgia, primero debe intentar cambios en su estilo de vida, como aumentar el ejercicio y mejorar la salud de su sueño. También es importante trabajar en formas de reducir o controlar mejor el estrés, como ser evaluado por un profesional de la salud para detectar cualquier problema de salud mental, como la depresión, que pueda estar contribuyendo a sus síntomas. La terapia cognitiva conductual también ha demostrado ser efectiva. Es importante recordar que la fibromialgia no es una afección potencialmente mortal y que hay muchas maneras saludables de mejorar sus síntomas sin recurrir a medicamentos peligrosos.

Referencias

- Allergan, Inc. Label: milnacipran (SAVELLA). December 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/0222566_022lbl.pdf. Accessed November 1, 2017.
- European Medicines Agency. Milnacipran Pierre Fabre Medicament. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/hu>

- [man/medicines/001034/human_med_001311.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/0222566_022lbl.pdf). Accessed November 1, 2017.
- Public Citizen. Petition to ban fibromyalgia drug milnacipran (Savella). January 20, 2010. <https://www.citizen.org/our-work/health-and-safety/petition-ban-fibromyalgia-drug-milnacipran-savella>. Accessed November 1, 2017.
- American College of Rheumatology. Fibromyalgia. <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Fibromyalgia>. Accessed November 1, 2017.
- Ibid.*
- Ibid.*
- Bernardy K, Klose P, Welsch P, Häuser W. *Eur J Pain*. 2017 Oct 6. doi: 10.1002/ejp.1121. [Epub ahead of print].
- Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017, Issue 6. Art. No.: CD012700.
- Busch AJ, Webber SC, Richards RS, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, Issue 12. Art. No.: CD010884.
- Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, Issue 10. Art. No.: CD011336.
- Allergan, Inc. Label: milnacipran (SAVELLA). December 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/0222566_022lbl.pdf. Accessed November 1, 2017.
- Tsai PS, Fan YC, Huang CJ. Fibromyalgia is associated with coronary heart disease: a population-based cohort study. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(1):37-42.
- Su CH, Chen JH, Lan JL, et al. Increased risk of coronary heart disease in patients with primary fibromyalgia and those with concomitant comorbidity-A Taiwanese population-based cohort study. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137137.
- Cording M, Derry S, Phillips T, et al. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, Issue 10. Art. No.: CD008244.
- Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Milnacipran for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, Issue 7. Art. No.: CD011789.
- U.S. Department of Justice. Forest Laboratories and Forest Pharmaceuticals to pay \$38 million to resolve kickback allegations under the False Claims Act. December 15, 2016. <https://www.justice.gov/opa/pr/forest-laboratories-and-forest-pharmaceuticals-pay-38-million-resolve-kickback-allegations>. Accessed November 1, 2017.

Mirabegron (Myrbetriq) para la vejiga hiperactiva: No lo utilice

(Do not use mirabegron (MYRBETRIQ) for overactive bladder)

Worst Pills Best Pills Newsletter, enero de 2018

Traducido por Salud y Fármacos

En 2012, la FDA aprobó mirabegron (MYRBETRIQ) para el tratamiento de la vejiga hiperactiva en adultos que presentan los siguientes síntomas: urgencia (urgencia repentina de orinar), incontinencia urinaria de urgencia (fuga involuntaria de orina de la vejiga) y un aumento de la frecuencia urinaria (la necesidad de orinar con frecuencia) [1, 2].

La vejiga hiperactiva, que es más común a medida que las personas envejecen, se debe a contracciones involuntarias de los músculos de la pared de la vejiga, incluso cuando la cantidad de orina en la vejiga es pequeña [3].

Mirabegron es el primer miembro de una nueva familia de medicamentos conocidos como agonistas beta-3 adrenérgicos [4]. El medicamento actúa activando los receptores adrenérgicos beta-3 en los músculos de la pared de la vejiga, que se supone relajan los músculos y aumentan la capacidad de la vejiga [5].

Public Citizen's Health Research Group ha designado mirabegron como No Utilizar para el tratamiento de la vejiga hiperactiva debido a que los riesgos significativos de la droga superan con creces sus beneficios, que son mínimos.

Poco beneficio

La eficacia de mirabegron se evaluó en tres ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, de 12 semanas, que en conjunto incluyeron a más de 4.600 adultos con síntomas de vejiga hiperactiva [6]. Los sujetos tenían una edad promedio de 59 años; casi el 40% tenía 65 años o más. Al inicio del estudio, informaron orinar un promedio de aproximadamente 12 veces cada 24 horas. Entre los sujetos que tenían incontinencia urinaria al inicio del ensayo, el número promedio de episodios de incontinencia urinaria fue de aproximadamente tres por día.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir mirabegron en dosis de 25, 50 o 100 miligramos (mg) o un placebo una vez al día durante 12 semanas. Al final de las 12 semanas, los sujetos registraron en un diario de tres días la frecuencia en orinar y los episodios de incontinencia.

Al final del período de estudio de 12 semanas, los sujetos que recibieron mirabegron en cualquiera de las tres dosis informaron orinar, en promedio, aproximadamente 10 veces cada 24 horas. Comparado con el placebo, mirabegron resultó en un promedio de una micción menos cada dos días. Además, los sujetos con incontinencia que recibieron mirabegron experimentaron solo un episodio menos de incontinencia cada dos o tres días en comparación con los que recibieron un placebo.

Es muy poco probable que estas pequeñas diferencias en la frecuencia urinaria y la incontinencia sean clínicamente significativas. En una reunión del comité asesor convocada por la FDA para considerar si mirabegron debería aprobarse, un tercio de los miembros del comité concluyó que no había evidencia sustancial de que el mirabegron fuera eficaz para tratar la vejiga hiperactiva [7]. Un miembro que es médico señaló correctamente que el grado general de beneficio fue "bastante pequeño y marginal" [8].

Junto a estos beneficios mínimos, el medicamento plantea riesgos graves.

Efectos cardiovasculares adversos

Aunque mirabegron fue diseñado para dirigirse específicamente a receptores beta-3 adrenérgicos en los músculos de la pared de la vejiga, también es capaz de activar, en menor grado, receptores beta-1 adrenérgicos en el corazón, lo que puede aumentar la frecuencia cardíaca y la presión arterial [9].

Por lo tanto, no debe sorprender que los primeros ensayos clínicos que probaron mirabegron en adultos sanos demostraran que el medicamento causaba aumentos significativos, dependientes de la dosis, de la frecuencia cardíaca y la presión arterial [10]. En los ensayos clínicos con pacientes con vejiga hiperactiva, también se observaron aumentos más pequeños de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial con el uso de mirabegron [11].

Los científicos de la FDA con experiencia en enfermedades cardiovasculares concluyeron que los pequeños aumentos en la presión arterial observados en los ensayos clínicos con mirabegron probablemente se asocien con pequeños incrementos en el riesgo de eventos cardiovasculares adversos, incluyendo accidente cerebrovascular y ataque cardíaco [12]. La FDA aprobó el medicamento a pesar de estas preocupaciones.

Durante los ensayos clínicos, se produjo fibrilación auricular – anomalía del ritmo cardíaco caracterizada por latidos cardíacos irregulares y a menudo rápidos –, en unos pocos más de los sujetos que recibieron mirabegron que entre los que recibieron un placebo (0,2% versus 0,1%, respectivamente) [13].

En 2015, investigadores en Inglaterra informaron que, entre un grupo de 279 pacientes consecutivos a los que se prescribió mirabegron en dosis diaria de 50 mg, ocho (3%) desarrollaron palpitaciones (la sensación de que el corazón late demasiado o demasiado rápido, omitiendo un latido o aleteando -flutter) en un período de seis semanas [14]. En siete de estos pacientes, las palpitaciones se resolvieron por completo una vez que se interrumpió el medicamento (el otro paciente continuó tomando el medicamento a pesar de los síntomas).

En 2015, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (una agencia similar a la FDA) anunció que una revisión europea de los datos de seguridad de medicamentos para mirabegron reveló casos de hipertensión severa en pacientes que usaban el medicamento [15]. Algunos de los casos involucraron crisis hipertensivas (aumento repentino y severo de la presión sanguínea) asociados con eventos cardiovasculares adversos (principalmente ataque isquémico transitorio y apoplejía) para los cuales hubo una clara relación temporal con el uso de mirabegron. La agencia del Reino Unido aconsejó a los profesionales de la salud que verificasen la presión arterial de los pacientes antes de prescribir el medicamento y la controlaran regularmente durante el tratamiento, especialmente en pacientes con hipertensión.

Finalmente, en mayo de 2017, el boletín independiente de seguridad de los medicamentos Prescrire International informó que una revisión reciente de la base de datos europea de eventos adversos de medicamentos identificó 464 casos de trastornos cardíacos relacionados con el uso de mirabegron, incluyendo 114 casos de fibrilación auricular [16]. El boletín recomienda no usar el medicamento para la incontinencia urinaria.

Otros efectos adversos

Durante los ensayos clínicos, las infecciones del tracto urinario se produjeron con mayor frecuencia entre los sujetos que recibieron mirabegron que entre los que recibieron un placebo [17]. El etiquetado de mirabegron advierte que el medicamento se ha relacionado con la retención urinaria (incapacidad para vaciar la vejiga) en pacientes que tienen afecciones que bloquean el flujo de orina hacia fuera de la vejiga, como una próstata agrandada, o que están tomando medicamentos anticolinérgicos que están aprobados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva (por ejemplo, tolterodina [DETROL] y oxibutinina [DITROPAN XL, GELNIQUE, OXYTROL, OXYTROL PARA MUJERES]) [18]. La retención urinaria aumenta el riesgo de infección del tracto urinario.

La etiqueta de mirabegron advierte que ha habido casos de angioedema, una reacción alérgica potencialmente mortal que puede causar hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta y dificultad para respirar, entre pacientes que usan mirabegron. En algunos casos, el angioedema ocurrió después de la primera dosis del medicamento. También se produjeron otros tipos de reacciones alérgicas con mucha mayor frecuencia en

sujetos que recibieron mirabegron que en aquellos que recibieron un placebo [19].

Finalmente, aunque los resultados de los ensayos clínicos sugieren que mirabegron rara vez puede causar daño hepático, no se menciona esto en el etiquetado del producto [20].

Lo que puede hacer

Debe evitar iniciar tratamiento con mirabegron si no lo está tomando actualmente. Si ya lo está tomando, consulte con su médico antes de suspender el medicamento. Trabaje con su médico para optimizar el tratamiento de cualquier condición subyacente y otros factores que puedan estar contribuyendo a los síntomas de la vejiga hiperactiva. Consulte el artículo "Tratamientos no quirúrgicos para la incontinencia urinaria" en la edición de mayo de 2017 de Worst Pills, Best Pills News para obtener más información.

Condiciones y otros factores que pueden contribuir a los síntomas de la vejiga hiperactiva [21]

- Diabetes
- Medicamentos que aumentan la producción de orina, como los diuréticos
- Trastornos neurológicos, como apoplejía y esclerosis múltiple
- Infecciones del tracto urinario
- Anomalías en la vejiga, como tumores o cálculos en la vejiga
- Condiciones que obstruyen el flujo de orina hacia fuera de la vejiga, como una próstata agrandada, cirugía previa para tratar otras formas de incontinencia y estreñimiento
- Consumo excesivo de cafeína, alcohol o agua, que aumenta la producción de orina
- Función cognitiva decreciente debido al envejecimiento o la demencia
- Dificultad para caminar, que puede ocasionar urgencia de la vejiga si los pacientes no pueden llegar al baño rápidamente

Referencias

1. Food and Drug Administration. Approval letter to Astellas Pharma Global Development for NDA 202611, Myrbetriq (mirabegron). June 28, 2012. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2012/202611Orig1s000ltr.pdf. Accessed November 1, 2017.
2. Astellas Pharma US. Label: mirabegron (MYRBETRIQ). July 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202611s012lbl.pdf. Accessed November 1, 2017.
3. Mayo Clinic. Overactive bladder. August 12, 2017. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/overactive-bladder/symptoms-causes/dxc-20311824>. Accessed November 1, 2017.
4. Food and Drug Administration. Medical reviews for NDA 202611, Myrbetriq (mirabegron). June 1, 2012. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202611Orig1s000MedR.pdf. Accessed November 1, 2017.
5. Astellas Pharma US. Label: mirabegron (MYRBETRIQ). July 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202611s012lbl.pdf. Accessed November 1, 2017.
6. Food and Drug Administration. Medical reviews for NDA 202611, Myrbetriq (mirabegron). June 1, 2012. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202611Orig1s000MedR.pdf. Accessed November 1, 2017.
7. Food and Drug Administration. Summary minutes for the meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. April 5, 2012. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404150020/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM303955.pdf>. Accessed November 1, 2017.
8. Food and Drug Administration. Transcript of the meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. April 5, 2012. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404150021/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM303956.pdf>. Accessed November 1, 2017.
9. Food and Drug Administration. Office director memo for NDA 202611, mirabegron. June 30, 2012. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202611Orig1s000ODMemo.pdf. Accessed November 1, 2017.
10. Food and Drug Administration. Background materials for meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. April 5, 2012. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170405210832/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM298641.pdf>. Accessed November 1, 2017.
11. *Ibid.*
12. *Ibid.*
13. *Ibid.*
14. Balachandran AA, Duckett JR. The risk and severity of developing symptomatic palpitations when prescribed mirabegron for overactive bladder. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Apr;187:60-63.
15. GOV.UK. Mirabegron (Betmiga): risk of severe hypertension and associated cerebrovascular and cardiac events. October 14, 2015. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/mirabegron-betmiga-risk-of-severe-hypertension-and-associated-cerebrovascular-and-cardiac-events>. Accessed November 1, 2017.
16. Mirabegron: atrial fibrillation. *Prescribe Int.* 2017;26(182):125.
17. Food and Drug Administration. Background materials for meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. April 5, 2012. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170405210832/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM298641.pdf>. Accessed November 1, 2017.
18. Astellas Pharma US. Label: mirabegron (MYRBETRIQ). July 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202611s012lbl.pdf. Accessed November 1, 2017.
19. Food and Drug Administration. Background materials for meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. April 5, 2012. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170405210832/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM298641.pdf>. Accessed November 1, 2017.
20. *Ibid.*
21. Mayo Clinic. Overactive bladder. August 12, 2017. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/overactive-bladder/symptoms-causes/dxc-20311824>. Accessed November 1, 2017.

No utilice olmesartan para la hipertensión. (*Do not use olmesartan for high blood pressure*)

Worst Pills Best Pills, enero de 2018

Traducido por Salud y Fármacos

Olmesartan (BENICAR) es uno de los ocho medicamentos de la familia de los antihipertensivos conocidos como bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA). La FDA lo aprobó originalmente en 2002, como tableta con un solo medicamento bajo la marca Benicar para el tratamiento de la hipertensión en adultos [1]. Olmesartan ahora también se comercializa como tableta en combinación con otros medicamentos que contienen amlodipina (AZOR), hidroclorotiazida (BENICAR HCT) o amlodipina e hidroclorotiazida (TRIBENZOR). Al igual que Benicar, estos tres productos están aprobados solo para el tratamiento de la hipertensión.

Lista de bloqueadores de receptores de angiotensina II disponibles en EE UU

Nombre Genérico	Nombre de marca
azilsartan	EDARBI, EDARBYCLOR*
candesartan	ATACAND, ATACAND HCT*
eprosartan	TEVETEN
irbesartan	AVALIDE,* AVAPRO
losartan	COZAAR, HYZAAR*
olmesartan**	AZOR,* BENICAR, BENICAR HCT,* TRIBENZOR*
telmisartan	MICARDIS, MICARDIS HCT,* TWYNSTA*
valsartan	BYVALSON,* DIOVAN, DIOVAN HCT,* ENTRESTO,* EXFORGE,* EXFORGE HCT*

* Combinación de productos

** No Utilizar

Public Citizen's Health Research Group ha clasificado a todos los medicamentos que contienen olmesartan como No Utilizar porque se ha demostrado que el olmesartan causa efectos gastrointestinales adversos graves y potencialmente mortales. Dada la disponibilidad de muchos otros BRA y de otros medicamentos que no son BRA que son igualmente efectivos para reducir la presión arterial, y que el olmesartan no ofrece ningún beneficio cardiovascular único, su riesgo de efectos adversos de tipo gastrointestinal supera sus beneficios.

Efectos gastrointestinales adversos

Se ha demostrado que olmesartan causa un trastorno gastrointestinal grave conocido como enteropatía tipo esprúe [2]. Los pacientes con este trastorno tienen inflamación y daño que afecta principalmente al revestimiento interno del intestino delgado, que desempeña un papel clave en la digestión y absorción de los alimentos. También puede involucrar el revestimiento interno del estómago y el colon. Los pacientes afectados suelen experimentar diarrea crónica grave, desnutrición y pérdida de peso.

El trastorno se llama enteropatía de tipo "esprúe" debido a su similitud con el esprúe de la celiacía, un problema gastrointestinal grave bien conocido precipitado por la ingesta de gluten en personas sensibles a esta proteína ampliamente consumida. Sin embargo, al contrario de los pacientes con enteropatía tipo esprúe inducida por olmesartan, los pacientes

con enfermedad celíaca claramente mejoran con una dieta libre de gluten.

En 2012, investigadores de la Clínica Mayo publicaron el primer estudio documentando la asociación entre el uso de olmesartan y la enteropatía tipo esprúe [3]. Describieron 22 casos de pacientes tratados con olmesartan que desarrollaron diarrea crónica inexplicable y pérdida de peso meses o años después de comenzar el tratamiento con olmesartán. Otros síntomas frecuentes incluyeron las náuseas, vómitos, dolor abdominal, hinchazón y fatiga. Dos tercios de los pacientes requirieron hospitalización. Las biopsias del revestimiento interno del intestino delgado de los pacientes revelaron en todos los casos inflamación y daños similares a los observados en pacientes con enfermedad celíaca. La interrupción del tratamiento con olmesartán dio como resultado la resolución o la mejoría de los síntomas en los 22 pacientes, indicando de forma convincente que el trastorno fue inducido por fármacos.

En 2013, la FDA emitió una advertencia de seguridad en la que la agencia concluía que el olmesartan "puede causar" enteropatía similar al esprúe [4]. La evidencia para llegar a esta conclusión incluyó el estudio de la Clínica Mayo, un segundo estudio del Centro médico de la Universidad de Columbia que describió 16 casos adicionales de enteropatía relacionada con el consumo de olmesartan [5], y el propio análisis de la FDA de 23 casos de enteropatía grave parecida al esprúe en pacientes tratados con olmesartan que habían sido informados a la base de datos del sistema de notificación de eventos adversos de la FDA (FAERS).

Al igual que con el estudio de la Clínica Mayo, todos los pacientes en el estudio del Centro Médico de la Universidad de Columbia y en los casos informados a la FDA mejoraron después de que se suspendiera el olmesartan. La FDA señaló que entre los 23 casos informados a la base de datos FAERS, 10 pacientes experimentaron una recaída de su trastorno después de reanudar el uso del medicamento [6]. Tales recaídas proporcionan la evidencia más sólida para concluir que el olmesartan causa una enteropatía similar al esprúe.

Los análisis de la FDA de los reclamos a seguros médicos realizados en 2013 también mostraron que los pacientes que usaron olmesartan durante dos o más años tenían un riesgo significativamente mayor de ser diagnosticados con enfermedad similar al esprúe que los pacientes tratados con otros BRA o con tres fármacos antihipertensión no BRA de uso frecuente [7].

Cuando la FDA emitió su advertencia de seguridad de medicamentos sobre olmesartan en 2013, requirió que se agregara una advertencia sobre el riesgo de enteropatía similar al esprúe en la etiqueta del medicamento [8].

La advertencia requerida por la FDA, sin embargo, no establece explícitamente la conclusión previa de la FDA de que el olmesartan causa una enteropatía similar al esprúe. Tampoco menciona que este trastorno puede tener complicaciones potencialmente fatales debido a la deshidratación severa y la malnutrición, incluyendo la insuficiencia renal aguda, que puede

requerir diálisis, y anomalías en los electrolitos sanguíneos que a menudo requieren hospitalización [9,10].

Desde 2012, se han informado más de 180 casos de enteropatía atribuida al olmesartán en la literatura médica. El número real de pacientes con este trastorno es probablemente mucho mayor debido al subregistro de los casos menos graves y el diagnóstico erróneo de algunos pacientes como si tuvieran enfermedad celíaca inducida por gluten.

Riesgo comparado con otros BRA

Aunque se han documentado un puñado de casos de enteropatía tipo esprúe en pacientes que usan otros BRAs [11], la evidencia disponible indica que el riesgo de enteropatía similar al esprúe es significativamente mayor con olmesartán que con todos los demás BRAs. La mejor evidencia proviene del análisis que la FDA realizó en el 2013 de los datos de reclamos de seguro de salud que hemos mencionado antes, y de un gran estudio observacional a nivel nacional realizado en Francia que se publicó en 2016 [12].

Los investigadores analizaron los registros de seguros de salud de 4,5 millones de pacientes adultos que vivían en Francia que habían comenzado a usar un BRA o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (otra familia de medicamentos para la hipertensión que funcionan de manera similar a los BRAs) entre 2007 y 2012 y para los que no había evidencia previa de enfermedad celíaca o malabsorción intestinal. Los investigadores evaluaron el riesgo de los pacientes de ser hospitalizados por malabsorción intestinal. Encontraron lo siguiente:

- El riesgo de hospitalización por malabsorción intestinal fue más de tres veces mayor en pacientes que usaban olmesartán que en aquellos que usaban otros BRAs.
- El riesgo de hospitalización por malabsorción intestinal fue 2,5 veces mayor en pacientes que usaban olmesartán que en aquellos que usaban inhibidores de la ECA. Este riesgo no aumentó en pacientes que usaron BRAs diferentes al olmesartán en comparación con los pacientes que usaron inhibidores de la ECA.
- El riesgo de hospitalización por malabsorción intestinal aumentó a medida que aumentaba la duración del uso de olmesartán. En comparación con los pacientes que usan inhibidores de la ECA, los pacientes que usaron olmesartán durante menos de un año no tuvieron mayor riesgo, mientras que los que usaron olmesartán entre uno y dos años tuvieron un riesgo casi cuatro veces mayor. El riesgo para aquellos que usaron el medicamento por más de dos años fue más de 10 veces mayor.

Pramlintida: Medicamento peligroso par la diabetes – No lo utilice (*The dangerous diabetes drug pramlintide: Do not use*)
Worst Pills Best Pills Newsletter, diciembre de 2017
 Traducido por Salud y Fármacos

En 2005, FDA aprobó un medicamento para la diabetes que funciona de manera diferente a cualquier otro medicamento para la diabetes disponible en el mercado [1]. El medicamento, pramlintida (SYMLIN, SYMLINPEN), se inyecta a las horas de las comidas junto con la insulina en los pacientes con diabetes tipo 1 o en los afectados por diabetes tipo 2 que no logran niveles

Lo que puede hacer

Debe evitar comenzar a utilizar olmesartán si no lo está tomando actualmente. Si actualmente está tomando olmesartán, consulte a su médico antes de suspender el medicamento y analice la posibilidad de cambiar a otro BRA o a un medicamento para la hipertensión que no sea BRA.

Si mientras usa otros BRA desarrolla síntomas gastrointestinales graves y persistentes, que incluyen diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal debe contactar a su médico de inmediato. Se debe probar de eliminar el medicamento si no se encuentra otra causa que explique sus síntomas.

Referencias

1. Daiichi Sankyo. Drug label: olmesartan medoxomil (BENICAR). November 2016.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021286s0361bl.pdf. Accessed October 10, 2017.
2. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(8):732-738.
3. *Ibid.*
4. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA approves label changes to include intestinal problems (sprue-like enteropathy) linked to blood pressure medicine olmesartan medoxomil. July 3, 2013.
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm359477.htm>. Accessed October 1, 2017.
5. DaGaetani M, Tennyson CA, Lebwohl B, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: A diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):647-653.
6. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA approves label changes to include intestinal problems (sprue-like enteropathy) linked to blood pressure medicine olmesartan medoxomil. July 3, 2013.
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm359477.htm>. Accessed October 1, 2017.
7. *Ibid.*
8. Daiichi Sankyo. Label: olmesartan medoxomil (BENICAR). July 2013.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021286s0271bl.pdf. Accessed October 1, 2017.
9. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(8):732-738.
10. Marthey L, Cadiot G, Seksik P, et al. Olmesartan-associated enteropathy: results of a national survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(9):1103-1109.
11. Zanelli M, Negro A, Santi R, et al. Letter: sprue-like enteropathy associated with angiotensin II receptor blockers other than olmesartan. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(4):471-473.
12. Basson M, Mezzarobba M, Weill A, et al. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut.* 2016;65(10):1664-1669.

adecuados de glucosa en sangre con la insulina que se administran durante las comidas [2].

La pramlintida es una versión sintética de una hormona natural llamada amilina, que producen las mismas células pancreáticas que producen insulina. Al igual que la amilina, se cree que la

pramlintida reduce el azúcar en la sangre disminuyendo la velocidad con la que los alimentos transitan por el estómago; bloqueando la liberación de glucagón, otra hormona pancreática que aumenta los niveles de azúcar en la sangre; y reduciendo el apetito, disminuyendo así la ingesta de alimentos [3].

El medicamento solo proporciona beneficios mínimos para controlar los niveles de azúcar en la sangre, sin evidencia de que impida o ralentece la progresión de cualquier enfermedad relacionada con la diabetes, como los problemas cardiovasculares, renales u oculares [4, 5]. Además, la pramlintida puede ser tóxica y tiene efectos adversos graves. Por estas razones, la FDA inicialmente rechazó el medicamento y luego lo aprobó, pero con restricciones inusualmente rigurosas entorno a su comercialización y prescripción. Por las mismas razones, Public Citizen's Health Research Group designa a pramlintide como un medicamento que no se debe usar.

Beneficio limitado y daño significativo

El fabricante original de Pramlintide, Amylin Pharmaceuticals, solicitó que la FDA aprobara el medicamento en el 2000 [6]. En una reunión del comité asesor de la FDA convocada para considerar la solicitud, testificamos contra la aprobación del medicamento y resaltamos que solo tiene un beneficio marginal, reduciendo los niveles de hemoglobina A1c (una medida de qué tan bien se ha controlado el azúcar en la sangre del paciente durante los últimos dos o tres meses) en solo 0,3% en promedio, de 9% a 8,7%, en comparación con un placebo [7].

Además, pramlintida se asocia a daños graves. Entre los más importantes, los ensayos clínicos demostraron que puede causar niveles de azúcar en la sangre peligrosamente bajos, que en algunos casos se relacionaron con confusión al conducir y con accidentes automovilísticos graves. Pramlintida también aumenta el riesgo de convulsiones, coma y náuseas.

Pramlintida no se debe mezclar en la misma jeringa con la insulina, por problemas de seguridad. Como resultado, los pacientes a los que se les receta pramlintida deben duplicar el número de inyecciones que se administran a diario.

Finalmente, dado que la pramlintida puede retrasar el vaciado del estómago, la absorción de ciertos medicamentos orales puede retrasarse si se toman una hora antes o dos horas después de la inyección del medicamento [8].

Demora de aprobación con requisitos estrictos

La tendencia de pramlintida a provocar niveles muy bajos de azúcar en la sangre llevó a la FDA a rechazar la solicitud de comercialización que presentó la compañía en el año 2000, así como otra solicitud presentada unos años más tarde [9]. Cuando la FDA finalmente aprobó el medicamento en 2005 para su uso con insulina en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 en quienes la insulina por sí sola no baja suficientemente los niveles de azúcar en la sangre, la compañía debía dar los siguientes pasos inusualmente estrictos [10,11]:

- Insertar una advertencia de recuadro negro (el tipo de advertencia más serio requerido por la FDA) en la etiqueta del medicamento notificando a los profesionales de la salud y a los pacientes sobre el peligro de hipoglucemias graves;

- Cumplir con la prohibición de anunciar el medicamento directamente a los consumidores;
- Esperar un año, tras su comercialización, para anunciarlo en revistas médicas u otras;
- Solo anunciar el medicamento a médicos especializados en el manejo de la diabetes y que se apoyan en educadores certificados en diabetes;
- Introducir gradualmente la pramlintida en el mercado, haciendo una evaluación minuciosa e informando a la FDA sobre qué profesionales de la salud prescriben el medicamento;
- Realizar un estudio observacional postcomercialización para evaluar mejor el riesgo de hipoglucemias severas por la administración de pramlintida;
- Informar los eventos adversos de hipoglucemia graves asociados con pramlintida a la FDA de manera acelerada durante los dos primeros años de comercialización del medicamento o hasta que se complete el estudio observacional; y
- Configurar un centro de llamadas las 24 horas al día para ayudar a pacientes y médicos con el uso de pramlintida.

El productor realizó el estudio observacional postcomercialización requerido por la FDA entre 2005 y 2008, y midió la frecuencia de hipoglucemias graves en aproximadamente 1.300 pacientes que empezaron tratamiento con pramlintida [12]. Aproximadamente el 5% de los pacientes con diabetes tipo 1 y el 3% de los pacientes con diabetes tipo 2 experimentaron dicho evento adverso en los primeros tres meses después de comenzar la administración de pramlintida, y el riesgo disminuyó a partir de entonces.

En 2010, debido a que persistía la preocupación por las hipoglucemias severas, la FDA notificó a la compañía que tendría que implementar una estrategia de mitigación y evaluación de riesgos (REMS) para pramlintida que, entre otras cosas, incluiría informar a profesionales de la salud acerca de los efectos adversos de pramlintida y evaluar su comprensión de esta información. En 2017, este requisito de REMS se eliminó [13], a pesar de la falta de nueva evidencia de ensayos grandes y de largo plazo que muestren que la pramlintida es más segura o más efectiva que cuando se aprobó, 12 años antes.

Lo que puedes hacer

No use pramlintida. Si tiene diabetes tipo 1, la insulina es un tratamiento necesario y efectivo; la dosis, la formulación y el tiempo de administración deben ajustarse para lograr niveles óptimos de azúcar en la sangre. Si tiene diabetes tipo 2, debe comenzar el tratamiento con dieta y ejercicio y, si sus niveles de azúcar en la sangre no son óptimos, también tome metformina (FORTAMET, GLUCOPHAGE). Para obtener nuestra guía completa sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2, consulte nuestro artículo "Diabetes tipo 2: Una guía para la prevención y el tratamiento" en la edición de mayo de 2014 de Worst Pills, Best Pills [14].

Referencias

1. Dungan K, Hirsch IB, Mulder JE. Amylin analogs for the treatment of diabetes mellitus. UpToDate. October 6, 2017. <https://www.uptodate.com/contents/amylin-analogs-for-the-treatment-of-diabetes->

- [mellitus?source=search_result&search=amylin%20agonists&selectedTitle=1~150](#). Accessed September 28, 2017.
- AstraZeneca Pharmaceuticals. Label: pramlintide (SYMLINPEN,). April 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=4aea30ff-eb0d-45c1-b114-3127966328ff&type=pdf&name=4aea30ff-eb0d-45c1-b114-3127966328ff>. Accessed October 6, 2017.
 - Dungan K, Hirsch IB, Mulder JE. Amylin analogs for the treatment of diabetes mellitus. UpToDate. September 11, 2017. https://www.uptodate.com/contents/amylin-analogs-for-the-treatment-of-diabetes-mellitus?source=search_result&search=amylin%20agonists&selectedTitle=1~150. Accessed October 6, 2017.
 - Jonas D, Van Scoyoc E, Gerrald K, et al. Drug Class Review: Newer Diabetes Medications, TZDs, and Combinations: Final Original Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2011 Feb. Drug Class Reviews.
 - The different classes of antidiabetic drugs. *Prescribe Int*. 2007;16(92):229.
 - Food and Drug Administration. Letter to Amylin Pharmaceuticals, Inc. on the approval of pramlintide. March 16, 2005. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2005/021332ltr.pdf. Accessed September 28, 2017.
 - Public Citizen. Testimony on pramlintide (Symlin). July 26, 2001. <https://www.citizen.org/our-work/health-and-safety/testimony-pramlintide-symlin>. Accessed September 28, 2017.
 - AstraZeneca Pharmaceuticals. Label: pramlintide (SYMLINPEN,). April 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=4aea30ff-eb0d-45c1-b114-3127966328ff&type=pdf&name=4aea30ff-eb0d-45c1-b114-3127966328ff>. Accessed October 6, 2017.
 - Food and Drug Administration. Medical review: NDA 21-332, pramlintide. 2005. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/21-332_Symlin%20Injection_medr.PDF. Accessed October 6, 2017.
 - Food and Drug Administration. Letter to Amylin Pharmaceuticals, Inc. regarding the approval of pramlintide. March 16, 2005. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2005/021332ltr.pdf. Accessed September 28, 2017.
 - Amylin Pharmaceuticals, Inc. Label: pramlintide (SYMLIN). March 14, 2005. [href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021332lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021332lbl.pdf). Accessed October 6, 2017.
 - Pencek R, Roddy T, Peters Y. Safety of pramlintide added to mealtime insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes: a large observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(6):548-551.
 - Food and Drug Administration. Letter to AstraZeneca AB regarding supplemental approval of pramlintide. March 8, 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2017/021332Orig1s026ltr.pdf. Accessed September 28, 2017.
 - Type 2 diabetes: A guide to prevention and treatment. *Worst Pills Best Pills News*. May 2014. Accessed September 28, 2017.

Rifaximina (XIFAXAN): Otra mala elección para tratar el síndrome del intestino irritable

(Rifaximin (XIFAXAN): Another poor choice for treating irritable bowel syndrome)

Worst Pills Best Pills Newsletter, diciembre de 2017

Traducido por Salud y Fármacos

En mayo de 2015, la FDA aprobó la rifaximina (XIFAXAN) para el tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII) con diarrea como síntoma predominante (SII-D) en adultos [1].

La rifaximina es un antibiótico oral de amplio espectro que la FDA aprobó originalmente en 2004 para el tratamiento de la diarrea del viajero causada por la bacteria *Escherichia coli* [2]. En 2010, la FDA amplió la aprobación del medicamento para incluir la prevención de la encefalopatía hepática recurrente (un trastorno cerebral que puede ocurrir en pacientes con enfermedad hepática grave) [3]. La forma exacta en que funciona la rifaximina en el tratamiento del SII-D no está clara, pero se cree que logra beneficios modificando las bacterias en los intestinos [4].

Hemos designado la rifaximina como No Utilizar en el tratamiento del SII-D porque ofrece beneficios mínimos a corto plazo, y se desconoce su efectividad y seguridad a largo plazo, incluyendo el riesgo potencial de promover la resistencia a los antibióticos.

Descripción general del síndrome del intestino irritable [5]

El SII es una afección gastrointestinal crónica caracterizada por dolor abdominal intermitente y hábitos intestinales alterados. El dolor es típicamente tipo calambre. La ubicación y la gravedad del dolor pueden variar ampliamente.

Los hábitos intestinales alterados que se observan con SII van desde la diarrea hasta el estreñimiento. Los pacientes pueden tener diarrea alternando con estreñimiento, predominantemente diarrea o predominantemente estreñimiento, alternando con

hábitos intestinales normales. Los pacientes con SII con diarrea generalmente tienen heces frecuentes de volumen pequeño a moderado. Estas generalmente ocurren durante el día, más a menudo en la mañana o después de una comida. Las heces en pacientes con estreñimiento a menudo son duras y pueden tener forma de pelets. El estrés psicológico y la comida pueden empeorar los síntomas y evacuar puede aliviar los síntomas.

Para que un paciente sea diagnosticado con SII, todas las enfermedades físicas conocidas que pueden causar tales síntomas, como infecciones, tumores y enfermedad inflamatoria intestinal, deben ser previamente excluidas.

Ensayos clínicos

La aprobación de la rifaximina para el tratamiento del SII-D por parte de la FDA se basó en la evidencia de tres ensayos clínicos aleatorizados.

Los dos primeros ensayos, llamados TARGET 1 y TARGET 2, fueron idénticos. Los sujetos de cada ensayo recibieron rifaximina o un placebo tres veces al día durante 14 días y luego se les dio seguimiento durante 10 semanas. Un número ligeramente mayor de sujetos en los grupos de rifaximina que en los grupos de placebo informaron haber experimentado un alivio adecuado de los síntomas durante al menos dos de las primeras cuatro semanas después del tratamiento (41% versus 32%, respectivamente) [6]. Sin embargo, en muchos pacientes los síntomas recurrieron durante el período de seguimiento de 10 semanas. La FDA inicialmente rechazó la aprobación de rifaximina, en parte porque consideraba que la evidencia de estos ensayos a corto plazo era "inadecuada para una afección

crónica"[7]. La agencia solicitó al fabricante que proporcionara datos adicionales para respaldar la efectividad del medicamento en pacientes con síntomas recurrentes de SII-D.

Como resultado de esta solicitud, el fabricante del medicamento realizó un tercer ensayo clínico llamado TARGET 3. Este ensayo evaluó hasta dos tratamientos adicionales de 14 días con rifaximina, separados por 10 semanas, en adultos con SII-D que habían experimentado alivio sintomático después un tratamiento inicial de 14 días con el medicamento pero que desarrollaron síntomas recurrentes [8]. De los 2.579 sujetos inicialmente inscritos en el ensayo TARGET 3, menos de la mitad (1.074) experimentaron alivio sintomático tras un tratamiento inicial de 14 días con rifaximina, y de estos, casi dos tercios experimentaron síntomas recurrentes [9]. En estos sujetos con síntomas recurrentes, los que recibieron tratamiento adicional con rifaximina tuvieron una probabilidad levemente superior de tener menos dolor abdominal que aquellos que recibieron un placebo (51% versus 42%, respectivamente). Sin embargo, el tratamiento adicional con rifaximina no mejoró los síntomas de diarrea en comparación con el placebo. De hecho, la incidencia de diarrea fue dos veces mayor en los sujetos que recibieron rifaximina que en los que recibieron un placebo (2% versus 1%, respectivamente).

Graves efectos adversos

La mayoría de los antibióticos se usan para el tratamiento a corto plazo de infecciones bacterianas, no para la prevención de síntomas recurrentes debido a una condición crónica como SII-D que no tiene una causa bacteriana subyacente comprobada.

Al igual que muchos antibióticos, la rifaximina puede alterar el equilibrio de bacterias en los intestinos y puede aumentar el riesgo de ciertas infecciones [10,11,12]. Por ejemplo, durante el ensayo TARGET 3, la incidencia de gripe y bronquitis fue mayor en sujetos que tomaron rifaximina (2% y 3%, respectivamente) que en aquellos que recibieron un placebo (1% y 2%, respectivamente) [13].

El etiquetado del producto aprobado por la FDA para la rifaximina también advierte sobre el desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos [14].

En una reunión del Comité Asesor de Medicamentos Gastrointestinales de la FDA que tuvo lugar en 2011, la mayoría de los miembros del comité expresaron su preocupación por el uso repetido, a largo plazo, de rifaximina para la prevención de

síntomas en pacientes con SII-D dado el riesgo de infecciones y de desarrollar bacterias resistentes a los antibióticos [15].

La rifaximina, como la mayoría de los antibióticos, puede causar colitis por *Clostridium difficile* (*C. difficile*), una infección potencialmente mortal del colon. Los síntomas de colitis por *C. difficile* varían desde diarrea leve hasta diarrea grave con sangre y pueden incluir fiebre, náuseas, pérdida de apetito y pérdida de peso. Como se señala en el etiquetado del producto aprobado por la FDA para la rifaximina, la infección por *C. difficile* puede ocurrir hasta dos o más meses después de haber suspendido el tratamiento con el medicamento [16].

Contra la recomendación del Comité Asesor de Medicamentos Gastrointestinales de la FDA [17], la FDA no exigió que el fabricante realizara estudios de vigilancia a largo plazo para ver la incidencia de *C. difficile* en pacientes tratados con rifaximina para SII-D.

La rifaximina puede aumentar el riesgo de daño hepático. Durante el ensayo TARGET 3, el uso de rifaximina se asoció con una incidencia más de dos veces superior de presentar enzimas hepáticas elevadas en los análisis de sangre, un signo temprano de toxicidad hepática, en comparación con el uso de un placebo (2% versus 1%, respectivamente) [18].

La rifaximina puede asociarse a dolores y espasmos musculares [19]. Es de destacar que durante el ensayo TARGET 3, los sujetos que tomaron rifaximina tuvieron tres veces más probabilidades de tener niveles elevados de creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre en comparación con los que recibieron un placebo (3% versus 1%, respectivamente) [20]. Tales elevaciones de CPK a menudo ocurren en pacientes que tienen lesión muscular.

La rifaximina también se asocia con reacciones graves de hipersensibilidad (alergias), incluyendo angioedema (hinchazón repentina de la cara, manos, pies y/o garganta) y anafilaxia [21]. En algunos pacientes se han notificado reacciones adversas en la piel, que incluyen dermatitis exfoliativa (inflamación y descamación de la piel en grandes áreas del cuerpo).

Finalmente, aunque no se sabe si la rifaximina es dañina para un feto humano no nacido, los estudios en animales sugieren que la rifaximina causa un desarrollo anormal del feto [22]. Esta preocupación se ve agravada por el hecho de que la rifaximina puede disminuir la efectividad de algunos anticonceptivos orales. [23]

Advertencias de seguridad importantes sobre la rifaximina

- Puede aumentar el riesgo de infecciones graves, incluyendo la colitis por *Clostridium difficile*, una infección del colon potencialmente mortal (los síntomas incluyen diarrea, heces con sangre, fiebre, náuseas, pérdida del apetito y pérdida de peso).
- Puede aumentar el riesgo de daño hepático
- Puede causar mialgia (dolor muscular)
- Puede causar elevaciones de los niveles sanguíneos de creatina fosfoquinasa, lo que generalmente indica daño muscular
- Puede causar reacciones graves de tipo alérgico, incluyendo angioedema (hinchazón repentina de la cara, manos, pies o garganta)
- Puede causar reacciones adversas en la piel, incluyendo dermatitis exfoliativa (descamación de la piel en grandes áreas del cuerpo)
- Puede promover el desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos

Lo que puede hacer

Debido a que la evidencia de que aporte beneficio clínico es limitada, sin evidencia que demuestre que sea más eficaz que otras opciones de tratamiento más seguras y acarrea un riesgo de efectos adversos graves, no debe usar rifaximina para tratar el SII-D.

El asesoramiento psicológico centrado en la minimización del estrés y las técnicas de relajación pueden ayudar a controlar los síntomas del SII.

También debe consultar a su médico acerca de introducir modificaciones dietéticas, incluyendo una dieta conocida como dieta baja en FODMAP, que evita los alimentos que contienen ciertos azúcares y ciertas fibras que son capaces de causar diarrea, estreñimiento, gases, hinchazón y dolor abdominal. Una dieta libre de gluten también puede ayudar a algunos pacientes con SII.

Referencias

- Food and Drug Administration. Supplement approval letter for XIFAXAN (rifaximin) sNDA 021361. May 27, 2015. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2015/021361Orig1s012ltr.pdf. Accessed August 25, 2017. August 25, 2017.
- Food and Drug Administration. Approval letter for XIFAXAN (rifaximin) NDA 021361. May 25, 2004. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2004/21361ltr.pdf. Accessed August 25, 2017.
- Food and Drug Administration. Approval letter for XIFAXAN (rifaximin) NDA 022554. March 24, 2010. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2010/022554s000ltr.pdf. Accessed August 25, 2017.
- Rifaximin (Xifaxan) for irritable bowel syndrome with diarrhea. *Med Lett Drugs Ther.* 2015 Aug 3;57(1474):109-111.
- Wald A. Clinical manifestations and diagnosis of irritable bowel syndrome in adults. UpToDate. January 26, 2017. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-irritable-bowel-syndrome-in-adults>. Accessed August 22, 2017.
- Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011 Jan 6;364(1):22-32.
- Food and Drug Administration. Gastrointestinal Drugs Advisory Committee Meeting background package. November 16, 2011. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404152452/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM279643.pdf>. Accessed August 25, 2017.
- Salix Pharmaceuticals. Label: rifaximin (XIFAXAN). March 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=e2991a17-fa65-49bd-a5e3-c41f2179dd9e&type=pdf&name=e2991a17-fa65-49bd-a5e3-c41f2179dd9e>. Accessed August 25, 2017.
- Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2016;151(6):1113-1121.
- Pfeiffer JK, Virgin HW. Viral immunity. Transkingdom control of viral infection and immunity in the mammalian intestine. *Science.* 2016;351(6270). pii:aad5872. doi: 10.1126/science.aad5872.
- Ferrer M, Martins dos Santos VA, Ott SJ, Moya A. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: A multi-omic approach. *Gut Microbes.* 2014;5(1):64-70.
- Brown RL, Clarke TB. The regulation of host defences to infection by the microbiota. *Immunology.* 2017;150(1):1-6.
- ClinicalTrials.gov. NCT 01543178: Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea (IBS-D) Rifaximin Re-Treatment Study (TARGET3). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01543178?term=NCT+01543178&rank=1&X40156#othr>. Accessed August 25, 2017.
- Salix Pharmaceuticals. Label: rifaximin (XIFAXAN). March 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=e2991a17-fa65-49bd-a5e3-c41f2179dd9e&type=pdf&name=e2991a17-fa65-49bd-a5e3-c41f2179dd9e>. Accessed August 25, 2017.
- Food and Drug Administration. Summary minutes of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee Meeting. November 16, 2011. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404152452/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM283448.pdf>. Accessed August 25, 2017.
- Salix Pharmaceuticals. Label: rifaximin (XIFAXAN). March 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=e2991a17-fa65-49bd-a5e3-c41f2179dd9e&type=pdf&name=e2991a17-fa65-49bd-a5e3-c41f2179dd9e>. Accessed August 25, 2017.
- Food and Drug Administration. Summary minutes of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee Meeting. November 16, 2011. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404152452/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/GastrointestinalDrugsAdvisoryCommittee/UCM283448.pdf>. Accessed August 25, 2017.
- ClinicalTrials.gov. NCT 01543178: Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea (IBS-D) Rifaximin Re-Treatment Study (TARGET3). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01543178?term=NCT+01543178&rank=1&X40156#othr>. Accessed August 25, 2017.
- Salix Pharmaceuticals. Label: rifaximin (XIFAXAN). March 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=e2991a17-fa65-49bd-a5e3-c41f2179dd9e&type=pdf&name=e2991a17-fa65-49bd-a5e3-c41f2179dd9e>. Accessed August 25, 2017.
- ClinicalTrials.gov. NCT 01543178: Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea (IBS-D) Rifaximin Re-Treatment Study (TARGET3). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01543178?term=NCT+01543178&rank=1&X40156#othr>. Accessed August 25, 2017.
- Salix Pharmaceuticals. Label: rifaximin (XIFAXAN). March 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=e2991a17-fa65-49bd-a5e3-c41f2179dd9e&type=pdf&name=e2991a17-fa65-49bd-a5e3-c41f2179dd9e>. Accessed August 25, 2017.
- Ibid.
- Ibid.

Selexipag (Uptravi) e hipertensión arterial pulmonar
(*Selexipag (Uptravi) and pulmonary arterial hypertension*)
Revue Prescrire 2017; 37 (403): 337
Traducido por Salud y Fármacos

Evaluación: NO ACEPTABLE

En un ensayo clínico controlado con placebo que involucró a 1.156 pacientes con hipertensión arterial pulmonar, selexipag, un agonista del receptor de la prostaciclina, aumentó ligeramente la distancia caminada en el test de caminata de seis minutos (12 metros más que con el placebo, después de 26 semanas de tratamiento). Pero se observó un aumento de la mortalidad en el grupo de selexipag (4,9% frente a 3,1%). Selexipag también provoca numerosos efectos adversos relacionados con la vasodilatación. A fecha de 2017, resulta prudente evitar selexipag.

- En enero de 2017, la Agencia Nacional Francesa para Medicamentos y Seguridad de Productos Sanitarios (ANMS, por sus siglas en francés) emitió una alerta de seguridad sobre fallecimientos notificados con selexipag, uno de los agonistas de la prostaciclina autorizados para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. En el estudio comparativo principal la frecuencia de fallecimientos ya fue más frecuente con selexipag que con el placebo. ¿Por qué demorar por más tiempo la retirada de este fármaco del mercado?

En mayo de 2016, Actelion Pharmaceuticals obtuvo la autorización de comercialización en el mercado europeo de selexipag (Uptravi), un agonista del receptor de la prostaciclina por vía oral, para el tratamiento de algunos pacientes con hipertensión arterial pulmonar [1,2]. Selexipag está disponible en varios países europeos y en EE UU [1].

Más fallecimientos que con placebo. En enero de 2012, la ANMS emitió la siguiente alerta de seguridad (nuestra traducción): “En Francia, se han notificado fallecimientos durante la fase inicial del tratamiento con Uptravi”. Se solicitó a los médicos prescriptores “no iniciar ningún tratamiento nuevo con selexipag” [1]. De acuerdo con la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés), se notificaron cinco fallecimientos, todos ellos ocurridos en territorio francés [3].

La evaluación clínica en la que se basó la concesión de la autorización de comercialización incluye un ensayo comparativo de doble ciego de selexipag frente a un placebo con 1.156 pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Los pacientes tratados con selexipag aumentaron ligeramente la distancia caminada en el test de caminata de seis minutos (12 metros más de media que con el placebo, después de 26 semanas de tratamiento). Durante el ensayo, 28 de los 574 pacientes del grupo selexipag fallecieron (4,9%) frente a 18 de los 582 pacientes del grupo placebo (3,1%) ($p=0,08$) [3-6]. Según el informe de evaluación de la EMA, la curva de supervivencia comenzó a tender hacia un aumento de la mortalidad con selexipag después de 18 semanas de tratamiento. La compañía farmacéutica proporcionó a la EMA varios análisis estadísticos en un intento de justificar esta mortalidad excesiva. Ninguno de estos análisis mostró una reducción de la mortalidad con

selexipag en comparación con el placebo en estos pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Sin embargo, en la solicitud de autorización de comercialización enviada a la EMA y a la FDA, no se refleja que la compañía proporcionara ningún dato sobre las causas del aumento de la mortalidad con selexipag; por tanto, el fármaco permanece como una causa altamente plausible [5,6].

Efectos adversos cardiovasculares graves. Selexipag posee propiedades farmacológicas similares a la prostaciclina, una prostaglandina que produce principalmente una vasodilatación de todo el sistema vascular con todas sus consecuencias derivadas, particularmente por la hipotensión resultante [7-9]. Las prostaglandinas también inhiben la agregación plaquetaria [7,8].

A fecha de 2017 se comercializan en Francia otros agonistas (o análogos) de la prostaciclina para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar: epoprostenol inyectable, iloprost inhalado y treprostinil inyectable [9-11]. La vasodilatación inducida por estos fármacos causa un amplio rango de efectos adversos: malestar cursado con cefalea, rubor y sensación de calor, efectos adversos cardiovasculares graves como hipotensión y angina en pacientes con coronariopatías, náuseas y vómitos, diarrea, dolor en distintas localizaciones, y síntomas gripales [2,9].

En la práctica. Selexipag es uno de los varios agonistas de la prostaciclina disponibles para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. No se ha comparado con ningún otro fármaco comercializado actualmente para esta indicación. La notificación de fallecimientos en pacientes tratados con selexipag y la inexplicable mortalidad excesiva con selexipag en el ensayo principal son argumentos en contra de la exposición de los pacientes a este fármaco. A finales de 2016, el Comité Farmacoeconómico Francés (Comité de Transparencia), que evalúa el beneficio clínico de nuevo fármacos y emite recomendaciones sobre el reembolso de fármacos, concluyó que selexipag proporciona un beneficio clínico insuficiente en pacientes con hipertensión arterial pulmonar [4]. Como la evaluación de este fármaco sigue vigente en 2017, este fármaco debería retirarse del mercado sin más demora.

Referencias seleccionadas procedentes de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. ANSM “Lettre aux professionnels de santé. Mesure de précautions concernant selexipag (Uptravi)” Enero 2017: 1 página.
2. “Selexipag”+“epoprostenol”+“iloprost”+“treprostinil”. En: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso 27 de febrero de 2017: 27 páginas.
3. European Medicines Agency “EMA reviewing safety of Uptravi for pulmonary arterial hypertension. Doctors prescribing Uptravi are advised to adhere to current prescribing information” 14 de febrero de 2017. www.ema.europa.eu: 2 páginas.
4. HAS - Commission de la Transparence “Projet d’avis. SélexipagUptravi” 30 de noviembre de 2016: 21 páginas.

5. US FDA "Full prescribing information-Upravi" Diciembre 2015: 21 páginas.
6. EMA - CHMP "Public assessment report for Upravi. EMEA/H/C/003774/0000" 1 de abril de 2016: 117 páginas.
7. Prescrire Rédaction "Les prostaglandines: pharmacologie en bref" *Rev Prescrire* 2015; 35 (376): 109.
8. "Prostaglandins". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso 1 de febrero de 2017: 4 páginas.
9. Prescrire Editorial Staff "Treprostinil: pulmonary artery hypertension: just another (disappointing) prostacycline analogue" *Prescrire Int* 2006; 15 (85): 177-179.
10. Prescrire Rédaction "époprosténol (Flolan®)" *Rev Prescrire* 1997; 17 (178): 735-737.
11. Prescrire Editorial Staff "Inhaled iloprost: pulmonary hypertension: limited efficacy, too many adverse effects" *Prescrire Int* 2006; 15 (83): 101.

Nueva combinación para el tratamiento de la hepatitis C con precio accesible muestra una tasa de curación del 97% Ver en **Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Investigaciones**
DNDi, 12 de abril de 2018

<https://www.dndi.org/2018/media-centre/langues-press-releases/nueva-combinacion-para-el-tratamiento-de-la-hepatitis-c-con-precio-accesible-muestra-una-tasa-de-curacion-del-97/>

Entrevistas

Conversación en el Centro de Evaluación e Investigación de medicamentos: Evaluando el riesgo de las interacciones entre medicamentos (CDER conversation: Evaluating the risk of drug-drug interactions) Ver en **Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Entrevistas**

FDA, 25 de octubre de 2017
<https://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm581158.htm>
Traducido por Salud y Fármacos

Solicitudes y Retiros del Mercado

Public Citizen aplaude la recomendación del Comité de la Agencia Europea de Medicamentos de prohibir soluciones IV peligrosas, e insta a la FDA a hacer lo mismo (*Public Citizen applauds European Medicines Agency Committee recommendation to ban dangerous IV Solutions, calls on FDA to immediately follow suit*)
Sammy Almashat
Public Citizen's Health Research Group, 12 de enero de 2018
<https://www.citizen.org/media/press-releases/public-citizen-applauds-european-medicines-agency-committee-recommendation-ban>
Traducido por Salud y Fármacos

Nota: Hoy, el Comité de evaluación de riesgos de farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó la retirada del mercado de todas las soluciones intravenosas (IV) de hidroxietil almidón (HES) en Europa. Public Citizen solicitó el año pasado a la FDA que retirara del mercado las soluciones HES IV.

Aplaudimos la decisión del PRAC de la EMA de recomendar la eliminación de todas las soluciones de HES IV del mercado, aunque esta acción llega casi cinco años tarde.

En 2013, el PRAC de la EMA recomendó prohibir las soluciones de HES [1] en respuesta a la gran cantidad de evidencia de los peligros de HES, como insuficiencia renal, hemorragia y muerte, solo para revertir su posición poco después [2] y recomendar mantener las soluciones en el mercado para su uso en ciertos pacientes. Esta recomendación fue controvertida, 14 miembros del PRAC emitieron una opinión disidente por considerar que la recomendación era arbitraria, no se basaba en ninguna evidencia de calidad y era inherentemente impracticable. Ahora, en

respuesta a dos estudios confirmando que las restricciones de la EMA sobre el uso de HES no se estaban cumpliendo (y casi con certeza no se podrían haber cumplido), el PRAC finalmente ha alineado sus recomendaciones con la evidencia científica [3].

La FDA debe hacer lo mismo y prohibir inmediatamente las soluciones HES en EE UU. En 2013, al igual que la EMA, la FDA optó por mantener las soluciones HES en el mercado con restricciones similares a las adoptadas previamente por la EMA. En febrero pasado, Public Citizen y dos expertos en cuidados intensivos reconocidos internacionalmente solicitaron a la FDA que eliminara del mercado las soluciones HES. La petición fue posteriormente respaldada por otros 28 destacados expertos de todo el mundo [4]. Pero la FDA no ha dado respuesta a la solicitud.

La nueva recomendación del PRAC de la EMA demuestra inequívocamente que solo una prohibición completa de estas soluciones IV peligrosas evitará más muertes y lesiones innecesarias en los pacientes. Tratándose de un producto de este tipo, que no aporta un beneficio único porque hay otras soluciones IV igualmente efectivas, pero claramente menos peligrosas, sería inexcusable que la FDA no respondiera a nuestra petición e inmediatamente prohibiera las soluciones de HES en EE UU.

Referencias

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001814.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
2. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/10/news_detail_001917.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/10/news_detail_002836.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
4. https://www.citizen.org/sites/default/files/170629_lettersupportingpetition-fdadocket_final.pdf

La EMA suspende y retira Zinbryta, un medicamento para la esclerosis múltiple

Acta Sanitaria, 7 de marzo de 2018

<https://www.actasanitaria.com/ema-zinbryta-esclerosis-multiple/>

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado la suspensión inmediata y la retirada del medicamento Zinbryta, cuyo principio activo es daclizumab beta, para la esclerosis múltiple, tras detectar 12 casos de trastornos cerebrales inflamatorios graves en todo el mundo, que incluyen encefalitis y meningocefalitis.

Según este organismo regulador, los problemas se deben a reacciones del sistema inmunológico, que afectaron al cerebro y a otros órganos. Los trastornos cerebrales inflamatorios también podrían estar relacionados con discrasias sanguíneas, tiroiditis y glomerulonefritis. Para proteger la salud de los pacientes, el órgano regulador recomienda la suspensión inmediata de la comercialización de este fármaco en la Unión Europea (UE), así como la retirada de lotes de farmacias y hospitales.

La EMA advierte de que ningún paciente debe comenzar el tratamiento con Zinbryta y deben ser los profesionales de la salud quienes se pongan en contacto “inmediato” con los pacientes que actualmente están siendo tratados con este medicamento. Aquellos enfermos que suspendan el tratamiento deben recibir un seguimiento de, al menos, seis meses.

La empresa que comercializa Zinbryta, Biogen Idec Ltd, ya solicitó voluntariamente la retirada de la autorización de comercialización del fármaco informó a la Agencia sobre su intención de suspender los estudios clínicos. Hasta la fecha, el Comité de Evaluación de Riesgo de Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA revisó 12 casos de trastornos inflamatorios mediados por el sistema inmune, incluida la encefalitis, y, en la mayoría de casos, estos se manifestaron en los ocho meses posteriores al tratamiento.

El medicamento

Zinbryta fue autorizada en 2016 para tratar formas recurrentes de esclerosis múltiple y, tras una revisión en 2017 de los efectos del medicamento sobre el hígado, el uso del fármaco se limitó a pacientes que habían probado otros dos tratamientos modificadores de la enfermedad y que no podían ser tratados con ningún otro. Según la EMA, más de 8.000 pacientes fueron tratados con Zinbryta en todo el mundo y la mayoría de enfermos europeos son de Alemania.

Nota: Abbie y Biogen, los laboratorios que comercializan este producto, decidieron retirarlo voluntariamente del mercado.

Retiran Limbrel por las advertencias de la FDA (*Recall announced in wake of FDA side effects warning*)
Sandy Liebhard

Injury Help, 2 de febrero de 2018

<https://www.rxinjuryhelp.com/news/2018/02/02/limbrel-recall-announced-in-wake-of-fda-side-effects-warning/>

Traducido por Salud y Fármacos

Primus Pharmaceuticals, Inc. acordó retirar Limbrel, mientras la FDA continúa investigando los eventos adversos que relacionan el producto con efectos secundarios potencialmente graves, incluyendo la lesión hepática inducida por medicamentos y la neumonitis por hipersensibilidad.

La FDA solicitó formalmente el retiro de Limbrel en diciembre. Primus está notificando a todos los distribuidores por correo electrónico y está organizando la devolución de todos los frascos de Limbrel.

El retiro voluntario incluye a:

Limbrel (flavocoxid) 250 mg cápsulas, número de identificación del producto 68040-601-16

Cápsulas de Limbrel 250 (250 mg de flavocoxid con 50 mg de bisglicinato de zinc citrado), número de identificación del producto 68040-605-16

Limbrel (flavocoxid) cápsulas de 500 mg, número de identificación del producto 68040-602-16

Cápsulas de Limbrel 500 (500 mg de flavocoxid con 50 mg de bisglicinato de zinc citrado), número de identificación del producto 68040-606-16

¿Qué deberían hacer los consumidores?

La FDA ha aconsejado a los pacientes que no utilicen ninguno de los productos que están en proceso de ser retirados del mercado.

Los pacientes que deseen devolver las botellas de Limbrel sin abrir deben ir a Limbrel.com o comunicarse con Primus llamando al (480-483-1410), de lunes a viernes, de 9 AM a 5 PM hora de Nuevo Mexico. Los pacientes deben contactar a su médico o proveedor de atención médica si han experimentado algún evento adverso que pueda estar relacionado con Limbrel.

Los síntomas de hepatopatía inducida por el medicamento incluyen:

Ictericia (coloración amarillenta de la piel o los ojos)

Náusea

Fatiga

Incomodidad gastrointestinal

Los asociados con neumonitis por hipersensibilidad incluyen:

Resfriado

Dolor de cabeza

Tos

Bronquitis crónica

Falta de aliento o dificultad para respirar

Pérdida de peso

Fatiga

Advertencias de la FDA para Limbrel

Limbrel ha estado en el mercado desde 2004. Los productos de Limbrel, que se venden solo con receta, se utilizan para

"gestionar los procesos metabólicos asociados con la osteoartritis".

En noviembre, la FDA advirtió a los consumidores que no utilizaran Limbrel, ya que los productos se habían vinculado a 194 informes de eventos adversos.

"En 30 de esos casos, había suficiente información para que los expertos médicos de la FDA determinaran que Limbrel probablemente estaba asociado a estos eventos adversos", indicó el comunicado de prensa de la agencia.

Para el 4 de diciembre, el número de informes de eventos adversos recibidos por la agencia en relación con Limbrel había aumentado a 200.

La FDA emitió una carta a Primus el 18 de diciembre solicitando formalmente una retirada de Limbrel. La compañía suspendió voluntariamente la promoción y venta de Limbrel el 21 de diciembre.

Pulmosan. El medicamento 'Pulmosan' puede afectar su salud: Invima

La Opinión, 9 de enero de 2018

<https://www.laopinion.com.co/vida-y-salud/el-medicamento-pulmosan-puede-afectar-su-salud-invima-146899#OP>

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) publicó un llamado de alerta a los colombianos sobre la ingesta del producto que posee un registro sanitario falso.

Según la información del Instituto, el producto 'Pulmosan' de supuesto registro sanitario RSAD 13I26475 del 'Laboratorio Fitosanar' no es un medicamento avalado por las autoridades sanitarias.

"Se ha detectado mediante denuncia la comercialización de este producto, cuya composición es desconocida y no posee registro sanitario Invima, su comercialización en Colombia es ilegal y se considera un producto fraudulento", aseguró la entidad.

Vitacerebrina francesa. Invima lanza alerta sobre 'vitacerebrina francesa'

El Herald, 8 de enero de 2018

<https://www.elheraldo.co/colombia/invima-lanza-alerta-sobre-vitacerebrina-francesa-445066>

Según el Instituto, al desconocer su composición, este producto puede contener sustancias que pueden afectar su estado de salud e incluso comprometer su vida.

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), publicó un llamado de alerta a los colombianos sobre la ingesta del producto 'Vitacerebrina francesa', que carece de registro sanitario.

Según la información, el producto viene en un envase plástico de 360 ml, con el número serial 00201, fabricante/importador registrado como 'Productos Naturales de Colombia y con fecha de vencimiento de diciembre de 2019.

"Se ha detectado mediante denuncia la comercialización de este producto, cuya composición es desconocida y no posee registro sanitario Invima, su comercialización en Colombia es ilegal y se considera un producto fraudulento", aseguró la entidad.

Según el Instituto, al desconocer su composición, este producto puede contener sustancias que pueden afectar su estado de salud e incluso comprometer su vida.

En el informe, la entidad recomienda a los consumidores que hayan comprado el producto mencionado suspender su consumo. Si ya lo ha consumido y presenta malestar general, asista a su médico.

Solicitudes y Cambios al Etiquetado /Ficha Técnica

La FDA actualiza las advertencias para los antibióticos que contienen fluoroquinolonas que se inyectan o se toman por vía oral debido a efectos secundarios discapacitantes

FDA, 5 de octubre de 2017

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm514275.htm>

Como parte de nuestra revisión permanente de las fluoroquinolonas, la FDA informa al público que los casos de pacientes identificados por la FDA y las conclusiones de estudios publicados actualmente no respaldan los reportes que establecen que estos medicamentos puedan resultar en el desprendimiento de la retina, o en abultamientos o desgarros en el vaso sanguíneo principal, la aorta, que se denominan aneurisma de aorta y disección aórtica.

La FDA aprobó cambios a las etiquetas de medicamentos antibacterianos que contienen fluoroquinolonas para uso sistémico (es decir, que se toman por vía oral o se inyectan). Estos medicamentos se asocian a efectos secundarios

discapacitantes y potencialmente permanentes de los tendones, músculos, articulaciones, nervios y el sistema nervioso central que pueden presentarse juntos, en el mismo paciente. Como resultado, revisamos el *Recuadro de advertencia*, la advertencia más enérgica de la FDA, para abordar estas graves cuestiones de seguridad. También agregamos una nueva advertencia y actualizamos otras partes de la etiqueta del medicamento, incluyendo la Guía del Medicamento para el paciente.

Hemos determinado que las fluoroquinolonas deben reservarse para usar en pacientes que no tienen otra opción de tratamiento para la sinusitis bacteriana aguda (ABS), la exacerbación aguda de la bronquitis crónica (ABECB) y las infecciones del tracto urinario sin complicaciones porque los riesgos de sus efectos secundarios graves en estos pacientes en general superan a los beneficios. Para algunas infecciones bacterianas graves los beneficios de las fluoroquinolonas superan a los riesgos y para ellas es adecuado que continúen siendo una opción terapéutica.

Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud de inmediato si experimentan algún efecto secundario grave mientras toman fluoroquinolonas. Algunos indicios y síntomas de efectos secundarios graves incluyen el dolor inusual de articulaciones o tendones, debilidad muscular, una sensación punzante o de "hormigueo"; entumecimiento en brazos y piernas, confusión y alucinaciones. Hable con su profesional de la salud si tiene alguna pregunta o inquietud (consulte la Lista de efectos secundarios graves ocasionados por las fluoroquinolonas).

Los profesionales de la salud no deben recetar fluoroquinolonas para uso sistémico a pacientes que tienen otras opciones de tratamiento para la sinusitis bacteriana aguda (ABS), la exacerbación aguda de la bronquitis crónica (ABECB) y las infecciones del tracto urinario sin complicaciones porque estos riesgos superan a los beneficios en estos pacientes. Se debe discontinuar el tratamiento con fluoroquinolona de inmediato si un paciente reporta efectos secundarios graves, y cambiar a medicamentos antibacterianos sin fluoroquinolona para completar el curso de tratamiento del paciente (consulte la Lista de [fluoroquinolonas](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm) aprobadas por la FDA y disponibles para uso sistémico en la actualidad en <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>)

Las etiquetas de los medicamentos con fluoroquinolonas ya contienen un *Recuadro de advertencia* para tendinitis, rotura de tendón y empeoramiento de la miastenia grave. Las etiquetas también contienen advertencias acerca de los riesgos de neuropatía periférica y los efectos sobre el sistema nervioso central. En las etiquetas se describen otros riesgos graves asociados con las fluoroquinolonas, como reacciones cardíacas, dermatológicas y de hipersensibilidad. Después de la revisión de 2013 de la FDA que condujo a la advertencia adicional respecto a que la neuropatía periférica podía ser irreversible, la FDA evaluó reportes* posteriores a la comercialización de pacientes aparentemente saludables que experimentaron efectos secundarios discapacitantes y potencialmente permanentes que involucraban dos o más sistemas del cuerpo después del tratamiento con fluoroquinolona para uso sistémico (consultar Resumen de datos). Evaluamos solo los reportes enviados a la FDA, por lo que es probable que haya casos adicionales que desconocemos. Los efectos secundarios ocurrieron dentro de un período de horas a semanas después de comenzar la fluoroquinolona, y al momento en que recibimos los reportes, los efectos secundarios habían continuado durante un promedio de 14 meses, hasta 9 años después de interrumpir los medicamentos. Varios casos reportaron que algunos efectos secundarios desaparecieron o mejoraron después de discontinuar el medicamento; otros reportaron que los efectos secundarios empeoraron o continuaron.

Anteriormente dimos a conocer estas cuestiones de seguridad asociadas con las fluoroquinolonas en mayo de 2016. Las comunicaciones adicionales acerca de las cuestiones de seguridad relacionadas con las fluoroquinolonas tuvieron lugar en agosto de 2013 (neuropatía periférica) y julio de 2008 (tendinitis y rotura de tendón). Las cuestiones de seguridad que se describen en esta Comunicación sobre la seguridad de los medicamentos también se trataron en una reunión del Comité Asesor de la FDA en noviembre de 2015.

La FDA exige cambios en las etiquetas para la prescripción de medicamentos opioides contra la tos y el resfriado para restringir su uso en adultos de 18 años y mayores

Comunicado de la FDA, 11 de enero de 2018

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm593153.htm>

La FDA exige cambios en la etiqueta de seguridad para los medicamentos de venta con receta contra la tos y el resfriado que contengan codeína o hidrocodona para restringir el uso de estos productos en adultos de 18 años y mayores, debido a que los riesgos de estos medicamentos superan los beneficios en niños menores de 18 años. También se exige que se agregue la información de seguridad sobre los riesgos del uso indebido, abuso, adicción, sobredosis, muerte y respiración lenta o dificultosa al Recuadro de advertencia, nuestra advertencia más enfática, de las etiquetas del medicamento para los medicamentos de venta con receta contra la tos y el resfriado que contengan codeína o hidrocodona.

Tomamos esta medida después de realizar una revisión amplia y convocar a un panel de expertos externos. Ambos determinaron que los riesgos de respiración lenta o dificultosa, uso indebido, abuso, adicción, sobredosis y muerte con estos medicamentos superan los beneficios en pacientes menores de 18 años.

Los profesionales de la salud deben estar atentos al cambio que la FDA está realizando al rango de edad para el cual están indicados los medicamentos opioides de venta con receta contra la tos y el resfriado. Estos productos ya no estarán más indicados para ser utilizados en niños y no se recomienda su uso en este grupo etario. Los profesionales de la salud deben tranquilizar a los padres respecto de que la tos debida a un resfriado o a una infección respiratoria del tracto superior es autolimitada y en general no requiere ser tratada. Para aquellos niños que necesitan un tratamiento de la tos, hay medicamentos alternativos disponibles. Entre ellos, los productos de venta libre (OTC, por sus siglas en inglés) como dextrometorfano, además de productos con benzonatato de venta bajo receta médica.

Los padres y cuidadores deben estar conscientes de que los medicamentos opioides recetados contra la tos y el resfriado que contengan codeína o hidrocodona no deben ser administrados a niños. La codeína y la hidrocodona son medicamentos narcóticos llamados opioides y pueden conllevar graves riesgos al utilizarse en niños. Es importante que los padres y cuidadores entiendan que una tos debida a un resfriado común a menudo no necesita medicamentos para su tratamiento. Si se receta un medicamento para la tos, pregunte al profesional de la salud de su hijo o al farmacéutico si contiene algún opioide como la codeína o la hidrocodona. Siempre lea las etiquetas de los frascos de medicamentos recetados. Si el medicamento recetado a su hijo contiene un opioide, hable con el profesional de la salud de su hijo sobre un medicamento no opioide diferente, o si tiene cualquier pregunta o inquietud.

La codeína y la hidrocodona están disponibles en combinación con otros medicamentos, como los antihistamínicos y descongestivos, en medicamentos recetados para tratar la tos y síntomas asociados con alergias o el resfriado común. Otros medicamentos no opioides y de venta libre (OTC) están disponibles para tratar estos síntomas.

También se agregarán otros Recuadros de advertencias y Advertencias y Precauciones a la etiqueta para los medicamentos recetados contra la tos y el resfriado que contengan codeína o hidrocodona, para ser coherentes con las cuestiones de seguridad que se describen en las etiquetas de los analgésicos opioides de venta con receta. Anteriormente comunicamos estas cuestiones de seguridad para analgésicos opioides de liberación inmediata y analgésicos opioides de acción rápida y liberación prolongada. La medida que tomamos hoy es para los medicamentos opioides contra la tos y el resfriado que requieren una receta. Algunos medicamentos contra la tos con codeína están disponibles como productos de venta libre en algunos estados, y también estamos considerando una acción regulatoria para estos productos.

Instamos a los pacientes y profesionales de la salud a informar al programa MedWatch de la FDA los efectos secundarios que involucren a medicamentos opioides para la tos y el resfriado u otros medicamentos, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice "Comuníquese con la FDA"

Lista de medicamentos contra la tos y el resfriado de venta con receta que contienen codeína

Principio (s) activo(s)	Nombre(s) comercial(es)
codeína,	Tuxarin ER,
clorfeniramina	Tuzistra XR
codeína,	Solo como
fenilefrina,	genérico
prometazina	
codeína,	Solo como
prometazina	genérico
codeína,	Triacin C
pseudoefedrina,	
tripolidina	

Lista de medicamentos contra la tos y el resfriado de venta con receta que contienen hidrocodona

Principio (s) activo(s)	Nombre(s) comercial(es)
hidrocodona,	FlowTuss,
guaifenesina	Obredon
hidrocodona,	Hycofenix,
pseudoefedrina,	Rezira
guaifenesina	
hidrocodona,	Tussionex
clorfeniramina	Pennkinetic,
	Vituz
hidrocodona,	Zutripro
clorfeniramina,	
pseudoefedrina	
hidrocodona,	Solo como
homatropina	generico

Información adicional para padres/cuidadores y pacientes

- La FDA exige cambios en la etiqueta de los medicamentos de venta con receta contra la tos y el resfriado que contengan opioides, como la codeína o la hidrocodona, para restringir el uso en adultos de 18 años y mayores porque los riesgos de

estos medicamentos para la tos superan sus beneficios en niños menores de 18 años. Estos riesgos incluyen la respiración lenta o dificultosa, uso indebido, abuso, adicción, sobredosis y muerte.

- Siempre lea las etiquetas en los frascos de medicamentos recetados para averiguar si un medicamento contiene codeína o hidrocodona, o pregunte al profesional de la salud de su hijo o farmacéutico.
- Si actualmente a su hijo le han recetado un medicamento para la tos y el resfriado que contenga codeína o hidrocodona, hable con el profesional de la salud de su hijo acerca de otros tratamientos.
- Los efectos secundarios comunes de los opioides incluyen somnolencia, mareos, náusea, vómitos, estreñimiento, falta de aliento y dolor de cabeza.
- Además los opioides conllevan graves riesgos, por ejemplo, que estos medicamentos deprimen el sistema nervioso central, lo que puede ocasionar graves problemas respiratorios o la muerte. También pueden ser utilizados para drogarse o pueden resultar en que alguien se vuelva adicto.
- Si usted es un adulto al que actualmente le han recetado un medicamento para la tos y el resfriado que contiene codeína, hidrocodona o cualquier otro opioide, no los use en combinación con otros medicamentos que deprimen el sistema nervioso central (SNC) sin hablarlo con su profesional de la salud. El alcohol también deprime el SNC y puede aumentar el riesgo de estos efectos secundarios graves y potencialmente mortales.
- No tome más de estos medicamentos que la dosis recetada o indicada en la etiqueta, ya que si lo hace puede ocasionarle graves problemas.
- Siempre use un dispositivo de medición preciso para medir y administrar los medicamentos líquidos. Si no está seguro de cómo medir los medicamentos líquidos, pida ayuda al farmacéutico.
- No se recomienda amamantar durante el tratamiento con medicamentos opioides contra la tos y el resfriado porque el medicamento pasa a través de la leche materna y puede dañar al bebé.
- Dígame siempre a los profesionales de la salud todos los medicamentos que usted o su hijo estén tomando, incluyendo los medicamentos de venta libre.
- Siempre [guarde los medicamentos bajo llave](#) y [elimínelos](#) adecuadamente cuando ya no sean necesarios para evitar que los tomen accidentalmente los niños o adolescentes, o que caigan en manos equivocadas.
- Lea la [Guía del medicamento](#) para el paciente o el folleto de información para el paciente que le entregan cuando le despachan la(s) receta(s).
- Si tiene alguna pregunta o inquietud acerca de un medicamento que le han recetado a usted o a su hijo, hable con su profesional de la salud o farmacéutico.
- Informe los efectos secundarios de los medicamentos opioides contra la tos y el resfriado u otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice "Comuníquese con la FDA".

Reacciones Adversas e Interacciones

Benzodiazepinas: neumonía

Revue Prescrire 2017; 37(405):507

Traducido por Salud y Fármacos

Un estudio de cohortes publicado a principios de 2017 explora la relación entre las benzodiazepinas y la neumonía. La cohorte se reunió a partir de unos 50.000 pacientes con enfermedad de Alzheimer, por la alta frecuencia de uso de benzodiazepinas y de neumonía en estos pacientes. Los sujetos fueron reclutados de la base de datos del seguro de salud de Finlandia. Se compararon 8.501 pacientes que tomaban una benzodiazepina o un hipnótico relacionado con pacientes que no tomaban ningún medicamento de este tipo [1].

Durante el periodo de exposición a benzodiazepinas o hipnóticos relacionados, la incidencia anual de neumonía fue de una media del 8%. El uso de benzodiazepinas o de hipnóticos relacionados se asoció con un incremento del riesgo de neumonía, con un riesgo relativo (RR) estimado de 1,2 (intervalo de confianza del 95% (IC95): 1,05-1,4). El riesgo fue particularmente notable durante los 30 primeros días de exposición [1].

Este estudio respalda hallazgos previos que sugerían un aumento de la incidencia de neumonía, otras complicaciones respiratorias infecciosas, e incluso un aumento de la mortalidad, tras procesos gripales en pacientes tratados con benzodiazepinas o fármacos relacionados, independientemente de la edad [2,3].

Se han sugerido muchos mecanismos. Las benzodiazepinas provocan problemas en la deglución o disfagia, con el consiguiente riesgo de aspiración. También producen sedación, inhibición de la tos y depresión respiratoria, las cuales pueden exacerbar un trastorno pulmonar. Se ha sugerido un hipotético efecto inmunosupresor de las benzodiazepinas, pero no hay estudios que lo respalden [1,2,3].

En la práctica. Las benzodiazepinas y los hipnóticos relacionados predisponen a la neumonía. Esto debería tenerse en cuenta al considerar el inicio de dicho tratamiento, particularmente en pacientes que ya presentan riesgo de neumonía.

Referencias

1. Taipale H et al. "Risk of pneumonia associated with incident benzodiazepine use among community-dwelling adults with Alzheimer disease" *CMAJ* 2017; 189 (14): E519-E529.
2. Prescrire Editorial Staff "Benzodiazepines and related drugs: pneumonia" *Prescrire Int* 2014; 23 (155): 294-295.
3. Prescrire Rédaction "Benzodiazépines: augmentation de la mortalité et des pneumonies après syndrome d'allure grippal" *Rev Prescrire* 2017; 37 (401): 187.

Gliptinas y pancreatitis

Revue Prescrire 2017; 37(402):262

Traducido por Salud y Fármacos

En 2017, un meta-análisis de tres ensayos clínicos aleatorizados que comparaban una gliptina con un placebo evaluó la incidencia de pancreatitis aguda [1].

Los tres ensayos incluidos en el meta-análisis se efectuaron a petición de la FDA para evaluar el cambio del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con una gliptina [2,3]. Estos ensayos compararon una gliptina con un placebo en un total de aproximadamente 36.000 pacientes, durante un periodo superior a 18 meses. Las gliptinas estudiadas fueron saxagliptina, alogliptina, y sitagliptina. La incidencia de pancreatitis aguda fue del 0,21% con saxagliptina frente a un 0,11% con placebo, del 0,44% con alogliptina frente a un 0,30% con placebo, y del 0,32% con sitagliptina frente a un 0,17% con placebo [1].

Al evaluar conjuntamente los tres ensayos, el riesgo de pancreatitis aguda parece aumentar en 13 casos por cada 10.000 pacientes tratados con una gliptina, con un riesgo relativo de 1,8 (intervalo de confianza del 95%: 1,1 – 2,8). En otras palabras, aproximadamente se produjo un nuevo caso de pancreatitis aguda por cada 1.000 pacientes expuestos a una gliptina durante un año.

En la práctica. El aumento del riesgo de pancreatitis aguda es pequeño, pero sigue siendo demasiado alto, dado que las gliptinas no tienen una eficacia probada en la reducción de las complicaciones cardiovasculares de la diabetes.

Referencias

1. Tkac I and Raz I "Combined analysis of three large interventional trials with gliptins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes" *Diabetes Care* 2017; 40: 284-286. DOI: 10.2337/dc15-1707
2. Prescrire Rédaction "Point de vue de la rédaction. Trompe-l'oeil" *Rev Prescrire* 2015; 35 (379): 327.
3. Prescrire Rédaction "Diabète de type 2 chez un adulte: traitement hypoglycémiant initial" *Premiers Choix Prescrire*, actualización julio 2016: 6 páginas.

Levotiroxina: ataques de pánico

Revue Prescrire, 2017;37 (404): 426

Traducido por Salud y Fármacos

A mediados de 2017, el Centro de Farmacovigilancia de Uppsala (Suecia) analizó 187 informes de ataques de pánico atribuidos a levotiroxina, registrados en la base de datos de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En varios de estos casos, los trastornos cesaron al reducir la dosis o con la interrupción temporal de levotiroxina por el paciente. Estos problemas reaparecieron en varios pacientes al reintroducir el fármaco [1].

Levotiroxina es una hormona tiroidea con un rango terapéutico estrecho. Pueden desarrollarse signos de sobredosis incluso con un aumento muy ligero en la concentración plasmática del fármaco [2]. Estos consisten principalmente en palpitaciones, nerviosismo, temblores, hiperactividad, aumento de la sudoración e insomnio. Estos síntomas son similares a manifestaciones de la ansiedad. El inicio de estos síntomas parece, en algunos pacientes predispuestos, desencadenar un ataque de pánico, con una sensación intensa de malestar,

ansiedad y miedo junto con síntomas como dolor torácico, mareos y palpitaciones [1].

En varios informes, no se reconoció la implicación de levotiroxina, lo que resulta en una afectación a largo plazo de la calidad de vida del paciente. En algunos casos, el paciente interrumpió el tratamiento con levotiroxina a pesar del consejo médico, y los problemas se aliviaron. En algunos casos las concentraciones plasmáticas de levotiroxina estaban dentro del rango objetivo [1].

Los ataques de pánico no se mencionan en la Ficha Técnica del Producto de las marcas comerciales de levotiroxina comercializadas en Francia [3].

En la práctica. Los pacientes deberían conocer estos efectos adversos para que puedan reconocerlos si experimentan estos problemas durante el tratamiento con levotiroxina. La titulación cuidadosa de la dosis resulta esencial y, dada su larga semi-vida, debería permitirse un intervalo de tiempo de 6 a 12 semanas tras cada ajuste de dosis.

Referencias

1. Norén GN and Grundmark B “Panic attacks with levothyroxine” *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2017; 2: 23-25.
2. Prescrire Rédaction “4-2. Patients hypothyroïdiens” *Rev Prescrire* 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).
3. ANSM “RCP-Levothyrox” 27 de septiembre de 2016: 5 páginas.

Otros temas de farmacovigilancia

La acción conjunta europea sobre resistencia a los antimicrobianos e infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria presenta la web www.eu-jamrai.eu

AEMPS, febrero de 2018

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2018/NI-AEMPS_2-2018-Resistencia-Antimicrobianos.htm

La Acción Conjunta Europea sobre Resistencia a los Antimicrobianos e Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria (EU-JAMRAI, por sus siglas en inglés) ha abierto al público la página web www.eu-jamrai.eu, donde ofrecerá información sobre el desarrollo de las actividades de esta iniciativa europea que pretende fomentar las sinergias entre los Estados miembros de la UE desarrollando e implementando políticas efectivas de *One Health* o de *Una Única Salud* para luchar contra la creciente amenaza de la resistencia a los antibióticos.

Además de toda la información sobre los 44 socios que forman parte de esta acción conjunta, las organizaciones internacionales que la apoyan y los objetivos y resultados de las diferentes áreas de trabajo, la página también incluye contenidos divulgativos dirigidos al público general, con el objetivo concienciar sobre la importancia del uso prudente de los antibióticos y el riesgo que entraña para la salud de todos el mal uso de estos medicamentos.

Otros elementos destacables de la página son la posibilidad de inscribirse a newsletters informativas y la interacción con las redes sociales Twitter, Facebook y YouTube en tiempo real. Tanto el paquete de trabajo de ‘Diseminación’ como el de ‘Concienciación y comunicación’ (liderados por España a través de la AEMPS) prevén tener un papel muy activo en las redes sociales con campañas de visibilidad y de promoción del uso prudente de los antibióticos que se desarrollarán a lo largo de los tres años de vida del proyecto.

Más información sobre EU-JAMRAI y el papel de España

La Acción Conjunta Europea sobre Resistencia a los Antimicrobianos e Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria (EU-JAMRAI, por sus siglas en inglés) es un proyecto financiado por la Unión Europea (UE) que contribuirá a hacer frente a este problema, que se estima ya es responsable de unas 25.000 muertes anuales en la UE.

Teniendo en cuenta las numerosas iniciativas internacionales y europeas sobre resistencia a los antibióticos, como el Plan de Acción Global de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el recientemente adoptado Plan de Acción de la UE, la Iniciativa de Programación Conjunta sobre Resistencia a los Antimicrobianos o las Conclusiones del Consejo sobre Resistencia a los Antimicrobianos, la Acción Conjunta EU-JAMRAI pretende garantizar que las políticas de control de la resistencia y las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria se adopten y se apliquen en todos los Estados miembros de la UE de forma coordinada y en sintonía con el enfoque *One Health* o de *Una Única Salud*.

Coordinada por Francia, esta acción conjunta cuenta con la participación de 44 socios de 28 países europeos y el apoyo del *Stakeholder Forum* compuesto por más de 30 organizaciones. Organismos internacionales clave como la OMS, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), participarán en este proyecto para alimentar el debate con sus conocimientos y garantizar la coherencia con las iniciativas ya existentes. Así mismo, también participarán en el proyecto representantes de los profesionales de la salud, los pacientes y la industria.

EU-JAMRAI está financiada por los socios participantes y el Programa de Salud de la UE con un presupuesto total de 6.963.604 € que engloban los 4.178.162 € aportados por la Comisión Europea.

En el desarrollo de esta Acción Conjunta, España se encarga de liderar los trabajos correspondientes a ‘Diseminación de resultados’ (WP2), ‘Concienciación y comunicación’ (WP8) y, junto a Noruega, las labores relativas al ‘Uso prudente de antibióticos en humanos y animales’ (WP7). La participación española, que cuenta con la participación del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y las comunidades autónomas de Madrid, Andalucía, Murcia, Baleares, Cataluña y Navarra, se articula a través del [Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos](#) (PRAN), estrategia coordinada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Esta participación evidencia el compromiso del plan nacional con la visión *One Health*, que se refleja también en la amplia lista de colaboradores que trabajan juntos en el PRAN: seis ministerios; todas las comunidades autónomas; 70 sociedades científicas y más de 230 expertos.

El CHMP de EMA rechaza dos medicamentos aprobados por la FDA en 2017 (*EMA's CHMP rejects two drugs approved by US FDA in 2017*) Ver en **Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Agencias Reguladoras en Europa Regulatory Focus**, 23 de marzo de 2018

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2018/3/ema%E2%80%99s-chmp-rejects-two-drugs-approved-by-us-fda-in>

Traducido por Salud y Fármacos

España. La eficacia de la vacuna de la gripe pincha esta temporada

Jessica Mouzo Quintáns

El País, 15 de enero de 2018

https://elpais.com/elpais/2018/01/12/ciencia/1515788713_905451.html

La epidemia de gripe continúa al alza —se llegará al pico de incidencia en las próximas semanas— y la receta que hay para combatirla, la vacuna trivalente recomendada especialmente a varios grupos de riesgo, no termina de alcanzar la eficacia deseada. La vacuna, que se diseña a partir de las cepas que circularon la temporada anterior, suele tener una efectividad que oscila entre el 40% y el 60% pero, este año, en lo que va de curso gripal —arranca en octubre y se prolonga hasta abril— apenas llega al 25% de eficacia.

La tradicional vacuna de la gripe se diseña cada año a partir de tres cepas del virus. Al administrarse la vacuna con los virus, el sistema inmunitario genera anticuerpos que protegen contra esos microorganismos incluidos en el preparado biológico. La OMS es la encargada de determinar, a través de una gran red mundial de laboratorios de vigilancia de la gripe, qué cepas del virus son las que más circulan y decidir con cuáles de ellas se fabricará la vacuna, que se renueva en cada temporada. Como el proceso de elaboración de la vacuna lleva unos meses, la OMS decide los microorganismos que incluirá en la inmunización según los virus que más hayan circulado la temporada anterior.

El problema es que el virus de la gripe es rebelde y tiene una alta capacidad de mutación, una habilidad que complica la eficacia de la vacuna porque puede ocurrir —y, de hecho, ocurre— que los virus con los que se hizo el preparado biológico seis meses atrás ya no sean exactamente los mismos que circulan ahora.

El origen de la baja eficacia de la vacuna este año radica, según los expertos consultados, en dos elementos: las dos cepas que más circulan responden poco o nada a la inmunización porque una de ellas ha sufrido una mutación y la otra ni está en la vacuna.

La OMS determinó que esta temporada, para el hemisferio norte, la vacuna se fabricaría con dos cepas del virus A —la A(H1N1) y la A(H3N3)— y otra del virus B, en concreto la B-Victoria. “El

problema es que la A(H1N1) circula muy poco y de la B-Victoria solo hay casos esporádicos. La A(H3N3) va segunda en el podio pero no responde bien a la vacuna; y luego, el 75% de los casos son por el virus B-Yamagata, que no está en la vacuna”, resume el doctor Toni Trilla, jefe de epidemiología del hospital Clínic de Barcelona.

Existe otra vacuna, la tetravalente, que incorpora la cepa B-Yamagata junto a los otros tres virus de la trivalente. “Pero está indicada en pacientes con factores de riesgo importantes, como grandes inmunodeprimidos y trasplantados”, explica el doctor Ferran Moraga-Llop, pediatra y vicepresidente de la Asociación Española de Vacunología. Cataluña y Murcia, sostiene el médico, fueron las primeras comunidades en administrarla a estos colectivos. “En Cataluña, por ejemplo, de la tetravalente se ponen unas 1.500”, agrega Trilla.

Pero aparte de la ausencia en la vacuna de la B-Yamagata —la cepa que más circula en el ambiente—, los expertos se han topado con que el virus A(H3N3), el segundo con más presencia, no acaba de responder a la vacuna. Y no es la primera vez. “Hace un año, después de acabar la temporada, se vio que la vacuna no había funcionado bien con este virus”, explica el epidemiólogo del Clínic. Las causas que manejan los investigadores tras realizar estudios científicos sobre el caso son dos: o bien el virus del ambiente ha mutado y lo que circula es una especie de subcepa distinta, o bien la mutación se produce en el proceso de fabricación. Esta segunda es, a juicio de Trilla y Moraga-Llop, la más plausible.

La culpa es del huevo

En ese caso, la culpa sería de un huevo. La forma más común de fabricar la vacuna es cultivando las cepas del virus elegidas por la OMS en un huevo, donde se replican. “Hay un estudio que expone que el virus no crece bien en el huevo y él mismo se adapta con una mutación para crecer en él. El problema es que esta mutación puede ser la responsable de que el anticuerpo que genera la vacuna no funcione”, explica Trilla.

En cualquier caso, pese a la baja eficacia de la vacuna esta temporada, los expertos insisten en que esta es la mejor receta para combatir la gripe, sobre todo los grupos de riesgo (mayores de 65 años, embarazadas y personas con enfermedades crónicas, como cardiopatías, procesos de inmunodeficiencia...). De hecho, según un estudio realizado por investigadores del Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) y publicado en la revista *Canadian Medical Association Journal* (CMAJ) (<http://www.cmaj.ca/content/190/1/E3>), la vacunación durante varias temporadas en personas mayores tiene un alto efecto protector frente a las formas graves de gripe (ingresos en UCI y fallecimientos). Los mayores de 65 años vacunados en la temporada de estudio y en años anteriores tuvieron una protección del 31% para prevenir ingresos hospitalarios por gripe leve, del 74% para evitar ingresos en la UCI y un 70% para prevenir fallecimientos asociados.

“La vacuna tiene limitaciones, pero es lo mejor que tenemos”, valora Moraga-Llop. Según el último informe de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, se han notificado 86 defunciones desde el inicio de la temporada. Todos presentaban factores de

riesgo. El 64% de los que tenían indicada la vacunación (67 personas), no estaban inmunizados.

Nota de Salud y Fármacos. Le interesará leer el artículo de Cochrane sobre su revisión de la vacuna de la gripe. En este mismo boletín, en la sección de investigaciones.

Prescripción

Como reducir el riesgo de errores de prescripción (*How to reduce the risk of prescribing errors*)

Naeem Nazem

Gp on line, 2 de marzo de 2018

<https://www.gponline.com/reduce-risk-prescribing-errors/article/1458288>

Traducido por Salud y Fármacos

Prescribir el medicamento correcto, en la dosis correcta, al paciente correcto, es una de las responsabilidades más importantes de cualquier médico de cabecera.

La semana pasada, Jeremy Hunt, de salud y cuidado social anunció un nuevo sistema para rastrear los errores de prescripción de los médicos de cabecera (GP) en Inglaterra. El nuevo sistema vinculará los datos de prescripción del GP con los datos de admisión hospitalaria y permitirá al NHS ver si una prescripción errónea "fue la causa probable de ingreso de un paciente al hospital".

La medida surge tras una revisión encargada por el Departamento de Salud y Asistencia Social (DHSC), que estimó que cada año se producen 66 millones de errores de medicación potencialmente "clínicamente significativos" en el NHS, el 71% de los cuales ocurren en atención primaria. También estimó que las reacciones farmacológicas adversas evitables en atención primaria que acaban en hospitalización provocan 627 muertes al año y alrededor de la mitad de estas son por hemorragia digestiva.

En MDDUS, regularmente recibimos llamadas de nuestros miembros sobre problemas relacionados con errores de medicación. Los errores de prescripción contribuyen a alrededor del 13% de las reclamaciones de negligencia de GP que se informan anualmente a MDDUS. Estos son algunos ejemplos frecuentes de errores de prescripción y de estrategias que los médicos generales pueden utilizar para minimizar el riesgo de que se produzcan errores.

Escribir legiblemente

Si está escribiendo a mano una receta, tenga cuidado de escribir de forma clara y legible, preferiblemente en letras mayúsculas, utilizando el nombre genérico del medicamento. Esto debería ayudar a garantizar que muchas personas que posteriormente revisan y procesan su receta no malinterpreten su solicitud.

Se debe tener especial cuidado al prescribir o dispensar medicamentos que puedan confundirse con otros porque suenan igual o se parecen. Algunos ejemplos que hemos encontrado de pacientes que han recibido un medicamento incorrecto por una prescripción ilegible incluyen: carbamazepina frente a carbimazol, clorpromazina frente a clorpropamida y Losec™ frente a Lasix™.

Estos casos quizás demuestren cómo el uso de letras mayúsculas y nombres genéricos pueden ayudar a minimizar el riesgo de errores de medicación.

Comprobar las recetas generadas por computadora

Como destacó el Sr. Hunt, el uso de la prescripción electrónica puede ayudar a reducir el riesgo de errores de medicación. Sin embargo, como atestiguarán la mayoría de los médicos de cabecera, los sistemas informáticos tienen sus propios inconvenientes.

Muchos sistemas de prescripción en línea usan texto predictivo para ayudar a los médicos generales en la prescripción. Sin embargo, una simple omisión en el medicamento que se predice puede conllevar errores muy graves. MDDUS encontró un caso en el que un paciente desarrolló una toxicidad severa después de que le recetaron metotrexato en lugar de metoclopramida. El médico había tecleado 'met' y seleccionó la opción incorrecta del menú desplegable.

En la práctica, puede ponerse en contacto con su proveedor de software para ver si existe alguna estrategia adicional que pueda implementar en su sistema para reducir el riesgo de que ocurran dichos errores.

En su última actualización de seguridad de medicamentos, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) citó casos recientes en que los pacientes recibieron el medicamento equivocado por la confusión entre medicamentos de marca o genéricos de nombre similar, algunos casos con resultados fatales.

Los ejemplos incluyen clobazam (benzodiazepina) versus clonazepam (medicamento antiepiléptico) y propranolol (bloqueador beta) versus prednisolona (corticosteroide).

Verifique la dosis y la frecuencia

Una fuente de errores de dosificación es la confusión entre 'mg' y 'mcg'. Esto ocurre a menudo en el momento de volver a escribir un cuadro de medicamentos apenas legible, o cuando las instrucciones no incluyen información sobre cómo recetar un medicamento.

Evite la abreviatura 'µg' que a menudo se lee erróneamente como 'mg'. También podría intentar agregar un espacio entre cada letra para hacerlo más claro, por ejemplo escribiendo 'm g', 'm c g' o incluso 'microgramos'.

Incluso cuando se ha recetado el medicamento correcto, los pacientes pueden sufrir daños si se administra a una dosis o con una frecuencia inapropiada. Hemos encontrado varios casos en los que una dosis de carga de digoxina se continuó inadvertidamente como dosis de mantenimiento.

Del mismo modo, se han producido errores cuando se recetaron bisfosfonatos a diario en lugar de semanalmente. Puede pensar

que estos errores no ocurriren en su práctica clínica, pero pueden afectar incluso al más concienzudo de los médicos.

Confirmar la ruta

Muchos pacientes requieren atención médica compleja, que puede incluir la administración de medicamentos por diferentes rutas. Es importante incluir una ruta de administración para cada medicamento que recete. Esto puede ser particularmente importante en cuidados paliativos.

Considere las interacciones de los medicamentos

Algunos pacientes pueden tener comorbilidades complejas que requieren numerosos medicamentos. Verifique los medicamentos que está tomando el paciente antes de recetar algo nuevo. Muchos programas de software pueden alertarlo sobre posibles interacciones de medicamentos al recetar nuevos medicamentos.

Además de las contraindicaciones, considere si los efectos de un medicamento pueden verse afectadas por la adición de otro, o si la combinación puede presentar un mayor riesgo de efectos adversos. Hemos visto casos de pacientes tratados con warfarina que alcanzan niveles peligrosos de anticoagulación debido a la adición de un antibiótico con el que interactúa.

Identificar alergias a medicamentos

Este es probablemente el error de prescripción más fácil de evitar. Siempre verifique que la información de alergias esté completa en la historia clínica antes de emitir una receta nueva y, de lo contrario, consulte con el paciente. Nos hemos encontrado con numerosos casos en que los pacientes han presentado quejas o han solicitado una indemnización después de una reacción adversa a una alergia conocida a medicamentos.

Prescripción de medicamentos iniciados en atención secundaria

También debe pedirles a sus colegas que aclaren el régimen de dosificación y la indicación de cualquier medicamento que le pidan que recete y con el que no esté familiarizado. Los colegas consultores a menudo solicitan a los médicos de cabecera que receten medicamentos especializados y, algunas veces, medicamentos sin permiso de comercialización para ciertas afecciones. MDDUS recomienda que los médicos generales solo acepten la responsabilidad de continuar o iniciar dichas recetas si consideran que son competentes para hacerlo.

El GMC tiene guías sobre la delegación en Buenas Prácticas Médicas. Si un colega consultor desea delegar la prescripción de un medicamento al médico de cabecera del paciente, debe asegurarse de que el médico de cabecera tiene las habilidades y la experiencia adecuadas para brindar una atención segura.

Si no se siente cómodo para comenzar o continuar con una receta de atención secundaria, debe plantear sus inquietudes al profesional de la salud pertinente. Es entonces responsabilidad del médico que desea delegar la atención, asegurarse de que lo hace de manera apropiada.

No tengas miedo de buscar ayuda

Recuerde, no está solo. Además de los formularios nacionales y locales, debe aprovechar el conocimiento de quienes lo rodean. El farmacéutico local y su equipo local de administración de medicamentos podrán brindar valiosos consejos sobre los

regímenes de dosificación y las posibles interacciones medicamentosas.

Todo lo que crees saber sobre la depresión ¿Es incorrecto?

En este extracto de su nuevo libro, Johann Hari, que tomó antidepresivos durante 13 años, aboga por un nuevo enfoque

(Is everything you think you know about depression wrong? In this extract from his new book, Johann Hari, who took antidepressants for 13 years, calls for a new approach)

Johann Hari

The Guardian, 7 de enero de 2018

https://www.theguardian.com/society/2018/jan/07/is-everything-you-think-you-know-about-depression-wrong-johann-hari-lost-connections?CMP=Share_iOSApp_Other

Traducido por Salud y Fármacos

En la década de 1970, se descubrió accidentalmente una verdad sobre la depresión, una que rápidamente se dejó de lado, porque sus implicaciones eran demasiado inconvenientes y demasiado explosivas. Psiquiatras estadounidenses escribieron un libro describiendo en detalle, todos los síntomas de diferentes enfermedades mentales, para que pudieran ser identificadas y tratadas de la misma manera en todo EE UU. Se llamó el Manual de Diagnóstico y Estadística (DMS). En la última edición, describieron los nueve síntomas que un paciente tiene que tener para ser diagnosticado con depresión, como, por ejemplo, menor interés en el placer o bajo estado de ánimo persistente. Para que un médico concluyera que usted estaba deprimido, tenía que experimentar cinco de estos síntomas durante varias semanas.

El manual se envió a los médicos en todo EE UU y comenzaron a usarlo para diagnosticar personas. Sin embargo, después de un tiempo fueron a los autores y compartieron algo que los estaba molestando. Si seguían esa guía, tenían que diagnosticar a cada persona afligida que acudiera a verlos como deprimidos y comenzar a brindarles tratamiento médico. Si se le muere alguien, estos síntomas aparecerán automáticamente. Los médicos querían saber si, ¿debían comenzar a drogar a todas las personas en duelo en EE UU?

Los autores hablaron, y decidieron que añadirían una cláusula especial a la lista de síntomas de depresión. Nada de esto se aplica, dijeron, si se le ha muerto algún ser querido en el último año. En esa situación, todos estos síntomas son naturales y no un problema de salud. Se llamaba "la excepción del duelo", y parecía resolver el problema.

Luego, a medida que pasaron los años y las décadas, los médicos de primera línea salieron con otra pregunta. En todo el mundo, se les alentaba a decir a los pacientes que la depresión es, de hecho, el resultado de un desequilibrio químico espontáneo en el cerebro: se debe a la baja cantidad de serotonina o a la falta natural de algún otro químico. No es una consecuencia de la vida, es porque algo no funciona en el cerebro. Algunos médicos comenzaron a preguntar cómo encajaba esto con la excepción de duelo. Si acepta que los síntomas de la depresión son una respuesta lógica y comprensible a un conjunto de circunstancias de la vida (la pérdida de un ser querido), ¿no podría ser una respuesta a otras situaciones? ¿qué tal si pierdes tu trabajo? ¿qué pasa si estás atrapado en un trabajo que odias durante los próximos 40 años? ¿qué tal si estás solo y sin amigos?

La excepción del duelo pareció haber abierto grietas en la afirmación de que las causas de la depresión están selladas en su cráneo. Sugirió que hay causas externas, en el mundo, que había que investigar y resolver. Este fue un debate que la psiquiatría convencional (con algunas excepciones) no quería tener. Entonces, respondieron de una manera simple, eliminando la excepción de duelo. Con cada nueva edición del manual, redujeron el período de dolor que tenían antes de ser etiquetados como enfermos mentales, primero a unos pocos meses y luego, finalmente, a nada en absoluto. Ahora, si su bebé muere a las 10 a. m., su médico puede diagnosticarlo con una enfermedad mental a las 10.01 a.m. y comenzar a drogarlo de inmediato.

La Dra. Joanne Cacciatore, de la Arizona State University, se convirtió en una experta líder en la excepción de duelo después de que su propio bebé, Cheyenne, muriera durante el parto. Había visto a muchas personas afligidas que se les decía que estaban mentalmente enfermas por mostrar angustia. Cacciatore me dijo que este debate revela un problema clave con la forma en que hablamos sobre la depresión, la ansiedad y otras formas de sufrimiento: nosotros, dijo, "no consideramos el contexto". Actuamos como si la angustia humana pudiera evaluarse únicamente en una lista de verificación que puede separarse de nuestras vidas y etiquetarse como enfermedad cerebral. Si comenzáramos a tener en cuenta las vidas reales de las personas cuando tratamos la depresión y la ansiedad, explicó Joanne, se requeriría "una revisión completa del sistema". También me dijo que cuando "tienes a una persona con extrema angustia, [tenemos que] dejar de tratar los síntomas". Los síntomas indican un problema más profundo. Lleguemos al problema más profundo".

Era un adolescente cuando tragué mi primer antidepresivo. Estaba parada bajo el débil sol inglés, en la puerta de una farmacia de un centro comercial en Londres. La tableta era blanca y pequeña, y cuando la tragué, sentí como un beso químico. Esa mañana había ido a ver a mi médico y le había dicho, agachado, avergonzado, que exudaba dolor incontrolablemente, como un mal olor, y me había sentido de esta manera durante varios años. En respuesta, él me contó una historia. Hay una sustancia química llamada serotonina que hace que las personas se sientan bien, dijo, y algunas personas naturalmente carecen de ella en sus cerebros. Usted es claramente una de esas personas. Ahora, afortunadamente, hay nuevos medicamentos que restaurarán su nivel de serotonina a la de una persona normal. Tómelos, y se sentirá bien. Por fin, entendí lo que me estaba sucediendo y por qué.

Sin embargo, unos meses después de empezar el tratamiento sucedió algo extraño. El dolor comenzó de nuevo. En poco tiempo, me sentí tan mal como al principio. Volví a ver a mi médico, y me dijo que claramente estaba tomando una dosis demasiado baja. Entonces, 20 miligramos se convirtieron en 30 miligramos; la píldora blanca se volvió azul. Me sentí mejor por varios meses. Y luego el dolor regresó una vez más. Mi dosis siguió aumentando, hasta que llegue a 80 mg, donde permaneció durante muchos años, con solo unos pocos descansos cortos. Y aún así el dolor volvió.

Comencé a investigar para mi libro, *Lost Connections: Uncovering The Real Causes of Depression- and the unexpected solutions* (La Perdida de conexiones: descubriendo la verdadera

razón de la depresión y las soluciones inesperadas), porque me desconcertaban dos misterios. ¿Por qué todavía estaba deprimido cuando estaba haciendo todo lo que me habían dicho que hiciera? había identificado la baja cantidad de serotonina en mi cerebro, y estaba aumentando mis niveles de serotonina; sin embargo, todavía me sentía mal. Pero aún había un misterio más profundo. ¿Por qué había tanta gente en el mundo occidental que se sentía como yo? Aproximadamente uno de cada cinco adultos en EE UU toma al menos un medicamento por un problema psiquiátrico. En Gran Bretaña, las recetas de antidepresivos se han duplicado en una década, hasta el punto en que ahora uno de cada 11 de nosotros nos drogamos para manejar estos sentimientos. ¿Qué ha causado que la depresión y su gemelo, la ansiedad, hayan aumentado de esta manera? Empecé a preguntarme: ¿podría ser que en nuestras cabezas separadas todos tuviéramos problemas químicos en el cerebro que dejaran de funcionar espontáneamente al mismo tiempo?

Para encontrar las respuestas, terminé yendo en un viaje de 40.000 millas a través del mundo y regresé. Hablé con los mejores científicos sociales que investigan estas cuestiones, y con personas que han superado la depresión de formas inesperadas, desde una aldea Amish en Indiana a una ciudad brasileña que prohibió la publicidad y un laboratorio en Baltimore que hacía experimentos asombrosos. De estas personas, aprendí la mejor evidencia científica sobre lo que realmente causa depresión y ansiedad. Me enseñaron que no es lo que nos han dicho hasta ahora. Descubrí que hay evidencia de que siete factores específicos de la forma en que vivimos hoy están causando un aumento en la depresión y la ansiedad, junto con dos factores biológicos reales (como sus genes) que pueden combinarse con estas fuerzas para empeorarlas.

Una vez que aprendí esto, pude identificar un conjunto muy diferente de soluciones para mi depresión, y para nuestra depresión, me habían estado esperando todo el tiempo.

Sin embargo, para entender esta forma diferente de pensar, primero tuve que investigar la vieja historia, la que me había dado tanto alivio al principio. El profesor Irving Kirsch de la Universidad de Harvard es el Sherlock Holmes de los antidepresivos químicos, el hombre que ha examinado a fondo la evidencia de dar medicamentos a personas deprimidas y ansiosas. En la década de 1990, prescribió antidepresivos químicos a sus pacientes con confianza. Conocía la evidencia científica publicada, y estaba clara: mostró que el 70% de las personas que los tomaron mejoraron significativamente. Comenzó a investigar más a fondo y solicitó, a través de la ley de libertad de información, los datos que las compañías farmacéuticas habían estado recolectando en forma privada con estos medicamentos. Estaba seguro de que encontraría todo tipo de otros efectos positivos, pero se topó con algo peculiar.

Todos sabemos que cuando tomas selfies, haces 30 fotos, tiras 29, porque apareces con los ojos llorosos o doble mentón, y eliges la mejor para ser tu foto de perfil de Tinder. Resultó que las compañías farmacéuticas, que financian casi todas las investigaciones sobre estos medicamentos, estaban utilizando esta estrategia al estudiar los antidepresivos químicos. Financiarían un gran número de estudios, descartarían todos aquellos que sugerían que las drogas tenían efectos muy limitados y luego solo publicarían los que mostraran buenos

resultados. Para dar un ejemplo: en un ensayo, se administró el medicamento a 245 pacientes, pero la compañía farmacéutica publicó los resultados de solo 27 de ellos. Esos 27 pacientes resultaron ser los que aparentemente se habían beneficiado del medicamento. De repente, el profesor Kirsch se dio cuenta de que la cifra del 70% no podía ser correcta.

Resulta que entre el 65 y el 80% de las personas que toman antidepresivos se vuelven a deprimir en un periodo de un año. Pensé que era anormal por seguir deprimido mientras tomaba estas drogas. De hecho, me explicó Kirsch en Massachusetts, era totalmente típico. Estos medicamentos tienen un efecto positivo para algunas personas, pero es evidente que no pueden ser la solución principal para la mayoría de nosotros, porque aún estamos deprimidos, incluso cuando los tomamos. Por el momento, ofrecemos a las personas deprimidas un menú con solo una opción. Ciertamente no quiero quitar nada del menú, pero me di cuenta, al pasar tiempo con él, que tendríamos que ampliarlo.

Esto llevó al Profesor Kirsch a hacer una pregunta más básica, y se sorprendió el mismo al formularla. ¿Cómo sabemos que la depresión se debe a un bajo nivel de serotonina? Cuando comenzó a profundizar, resultó que la evidencia era sorprendentemente inestable. El profesor Andrew Scull de Princeton, escribiendo en *The Lancet*, explicó que atribuir depresión a niveles de serotonina espontáneamente bajos es "profundamente engañoso y no científico". El Dr. David Healy me dijo: "Nunca hubo ninguna base para eso, nunca. Fue solo fue una estrategia de marketing".

No quería escuchar esto. Una vez que te acomodas en una historia sobre tu dolor, eres extremadamente reacio a desafiarlo. Era como una correa que había puesto en mi angustia para mantenerla bajo control. Temía que, si alteraba la historia con la que había vivido tanto tiempo, el dolor se volvería salvaje, como un animal desencadenado. Sin embargo, la evidencia científica me estaba mostrando algo claro, y no podía ignorarlo.

¿Entonces, qué está sucediendo realmente? Cuando entrevisté a científicos sociales de todo el mundo, desde São Paulo a Sídney, de Los Ángeles a Londres, comencé a visualizar una imagen inesperada. Todos sabemos que cada ser humano tiene necesidades físicas básicas: por comida, agua, refugio y aire limpio. Resulta que, de la misma manera, todos los humanos tienen ciertas necesidades psicológicas básicas. Necesitamos tener sensación de pertinencia. Necesitamos sentirnos valorados. Necesitamos sentir que somos buenos en algo. Necesitamos sentir que tenemos un futuro seguro. Y cada vez hay más pruebas de que nuestra cultura no satisface esas necesidades psicológicas de muchas personas, tal vez la mayoría. Seguí aprendiendo que, de maneras muy diferentes, nos hemos desconectado de las cosas que realmente necesitamos, y esta profunda desconexión está impulsando esta epidemia de depresión y ansiedad a nuestro alrededor.

Veamos una de esas causas, y una de las soluciones y podremos comenzar a ver si lo entendemos de otra manera. Existe fuerte evidencia de que los seres humanos necesitan sentir que sus vidas tienen sentido, que están haciendo algo con un propósito que marca la diferencia. Es una necesidad psicológica natural. Pero entre 2011 y 2012, la compañía encuestadora Gallup llevó a cabo el estudio más detallado que se haya realizado sobre cómo las

personas se sienten en donde pasamos la mayor parte de nuestras vidas despiertas: nuestro trabajo remunerado. Descubrieron que el 13% de las personas dice estar "comprometido" con su trabajo: lo encuentran significativo y lo disfrutan. Un 63% dice que "no está comprometido", que se define como "estar sonámbulo durante su jornada laboral". Y el 24% están "activamente desconectados": lo odian.

La mayoría de las personas deprimidas y ansiosas que conozco, me di cuenta, están entre el 87% a las que no les gusta su trabajo. Empecé a profundizar para ver si hay alguna evidencia de que esto podría estar relacionado con la depresión. Resultó que, en la década de 1970, un científico australiano llamado Michael Marmot había logrado un gran avance al responder esta pregunta. Quería investigar qué causaba estrés en el lugar de trabajo y creía haber encontrado el laboratorio perfecto para descubrir la respuesta: el servicio civil británico, con sede en Whitehall. Este pequeño ejército de burócratas se dividió en 19 estratos diferentes, desde el secretario permanente en la parte superior hasta los mecanógrafos. Lo que quería saber, al principio, era: ¿quién es más probable que tenga un ataque cardíaco relacionado con el estrés: el gran jefe en la cima, o alguien debajo de él?

Todos le dijeron: estás perdiendo el tiempo. Obviamente, el jefe estará más estresado porque tiene más responsabilidad. Pero cuando Marmot publicó sus resultados, reveló que la verdad era exactamente lo contrario. Cuanto más abajo se clasifica a un empleado en la jerarquía, mayores serán sus niveles de estrés y la probabilidad de tener un ataque al corazón. Ahora quería saber: ¿por qué?

Y fue entonces cuando, después de dos años más estudiando funcionarios públicos, descubrió el factor más importante. Resulta que, si no tienes control sobre tu trabajo, es mucho más probable que te sientas estresado y, lo más importante, deprimido. Los humanos tenemos una necesidad innata de sentir que lo que estamos haciendo, día a día, es significativo. Cuando estás controlado, no puedes crear significado en tu trabajo.

De repente, la depresión de muchos de mis amigos, incluso aquellos con trabajos que parecerían que fueran atractivos, que pasan la mayor parte de su tiempo despiertos sintiéndose controlados y poco apreciados, comenzó a verse no como un problema con sus cerebros, sino como un problema con sus entornos. Hay, descubrí, muchas causas de depresión parecidas. Sin embargo, mi viaje no fue solo para encontrar las razones por las que nos sentimos tan mal. Lo importante era descubrir cómo podíamos sentirnos mejor: cómo podemos encontrar antidepresivos reales y duraderos que funcionen para la mayoría de nosotros, más allá de los paquetes de píldoras que se nos han ofrecido como el único elemento del menú para personas deprimidas y ansiosas. Seguí pensando en lo que el Dr. Cacciatore me había enseñado: tenemos que lidiar con los problemas más profundos que están causando toda esta angustia.

Encontré el comienzo de una respuesta a la epidemia de trabajo sin sentido: en Baltimore. Meredith Mitchell solía despertarse cada mañana con su corazón acelerado por la ansiedad. Odiaba su trabajo de oficina. Así que dio un paso audaz, uno que mucha gente pensó que era una locura. Su esposo, Josh, y sus amigos habían trabajado durante años en una tienda de bicicletas, donde se les ordenaba y constantemente se sentían inseguros. La

mayoría de ellos estaban deprimidos. Un día, decidieron montar su propia tienda de bicicletas, pero querían organizarla de forma distinta. En lugar de tener un tipo encima dando órdenes, montarían una cooperativa democrática. Esto significaba que tomarían decisiones colectivamente, compartirían los mejores y peores empleos y que todos, juntos, serían el jefe. Sería como una tribu democrática ocupada. Cuando fui a su tienda, Baltimore Bicycle Works, el personal explicó cómo, en este entorno diferente, su depresión y ansiedad persistentes habían desaparecido por completo.

No es que sus tareas individuales hubieran cambiado mucho. Arreglaban bicicletas antes; arreglan bicicletas ahora. Pero habían satisfecho las necesidades psicológicas no satisfechas que los hacían sentir tan mal, dándose autonomía y control sobre su trabajo. Josh había visto por sí mismo que las depresiones son muy a menudo, como él dijo, "reacciones racionales a la situación, no algún tipo de ruptura biológica". Me dijo que no hay necesidad de dirigir negocios en cualquier lugar a la antigua, de forma humillante y deprimente: podíamos hacerlo juntos, como cultura, los trabajadores controlando sus propios lugares de trabajo.

Con cada una de las nueve causas de depresión y ansiedad que aprendí, recibí enseñanzas sorprendentes y argumentos como este que me obligaron a pensar de manera diferente. El profesor John Cacioppo de la Universidad de Chicago me enseñó que estar completamente solo es tan estresante como ser golpeado en la cara por un extraño, y aumenta enormemente el riesgo de depresión. El Dr. Vincent Felitti en San Diego me mostró que sobrevivir un trauma infantil grave hace que tengas un 3.100% más de probabilidades de intentar suicidarte de adulto. El profesor Michael Chandler de Vancouver me explicó que si una comunidad siente que no tiene control sobre las grandes decisiones que la afectan, la tasa de suicidios se disparará.

Esta nueva evidencia nos obliga a buscar un tipo de solución muy diferente a nuestra crisis de desesperación. Una persona en particular me ayudó a descubrir cómo pensar sobre esto. En los primeros días del siglo 21, un psiquiatra sudafricano llamado Derek Summerfeld fue a Camboya, en un momento en que los antidepresivos se estaban introduciendo allí. Comenzó a explicar el concepto a los médicos que conoció. Escucharon pacientemente y luego le dijeron que no necesitaban estos nuevos antidepresivos, porque ya tenían antidepresivos que funcionaban. Supuso que estaban hablando de algún tipo de remedio a base de hierbas.

Les pidió que explicaran, y le hablaron de un agricultor que conocían que cultivaba arroz, cuya pierna izquierda había sido destruida por una mina terrestre. Llevaba una prótesis, pero se sentía constantemente ansioso por el futuro y estaba desesperado. Los médicos se sentaron con él y hablaron sobre sus problemas. Se dieron cuenta de que, incluso con su nueva extremidad artificial, su antiguo trabajo, en los arrozales, lo dejaba constantemente estresado y con dolores físicos, y esto hacía que simplemente quisiera dejar de vivir. Entonces tuvieron una idea. Creían que, si se convertía en un productor de productos lácteos, podría vivir de manera diferente. Y le compraron una vaca. En los meses y años que siguieron, su vida cambió. Su depresión, que había sido profunda, desapareció. "Ya ve, doctor", le dijeron, la vaca era un "antidepresivo".

Para ellos, encontrar un antidepresivo no significaba encontrar una forma de cambiar la química de su cerebro. En primer lugar, significaba encontrar una forma de resolver el problema que causaba la depresión. Podemos hacer lo mismo. Algunas de estas soluciones son cosas que podemos hacer como individuos, en nuestras vidas privadas. Algunos requieren cambios sociales más grandes, que solo podemos lograr juntos, como ciudadanos. Pero todos ellos requieren que cambiemos nuestra comprensión de lo que realmente son la depresión y la ansiedad.

Esto es radical, pero no es, descubrí, una posición inconformista. En su declaración oficial para el Día Mundial de la Salud de 2017, las Naciones Unidas revisaron la mejor evidencia y concluyeron que "la narrativa biomédica dominante de la depresión" se basa en un "uso sesgado y selectivo de los resultados de la investigación" que "debe abandonarse". Necesitamos pasar de "centrarnos en 'desequilibrios químicos'", dijeron, a centrarse más en "desequilibrios de poder".

Después de aprender todo esto, y lo que significa para todos, comencé a anhelar la capacidad para retroceder en el tiempo y decirme como adolescente cuando me contaron una historia sobre mi depresión que me llevó en la dirección equivocada durante tantos años. Quería decirle: "Este dolor que sientes no es una patología. No es locura. Es una señal de que sus necesidades psicológicas naturales no están satisfechas. Es una forma de dolor, para usted y para la cultura en la que vive que va tan mal. Sé lo mucho que duele. Sé lo profundo que te afecta. Pero necesitas escuchar esta señal. Todos necesitamos escuchar a la gente que nos rodea enviando esta señal. Te está diciendo lo que está yendo mal. Te está diciendo que necesitas estar conectado de muchas maneras profundas y conmovedoras, y que aun no lo estás, pero puedes estarlo algún día".

Si está deprimido y ansioso, no es porque sea una máquina con partes defectuosas. Es porque eres un ser humano con necesidades no satisfechas. La única forma real de salir de nuestra epidemia de desesperación es que todos nosotros, juntos, comencemos a satisfacer esas necesidades humanas, para tener una conexión profunda, con las cosas que realmente importan en la vida.

Este es un resumen editado de *Lost Connections: Uncovering the Real Causes of Depression – and the Unexpected Solutions* (Conexiones perdidas: Descubriendo las Causas Reales de la Depresión - y las Soluciones Inesperadas) de Johann Hari, publicado por Bloomsbury el 11 de enero (£ 16.99).

¿Cómo afrontar un paciente con dependencia a benzodiacepinas en atención primaria? Estrategias para la deshabitación

Josefina Aguiluz, Matías Álvarez, Eduardo Pimentel, Carolina Abarca, Philippa Moore

Medwave 2018;17(1):e7159 doi:
10.5867/medwave.2018.01.7159

<http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/7159>

Resumen

Las benzodiazepinas son fármacos de uso frecuente en atención primaria en salud. Su uso prolongado se ha convertido en un problema relevante dadas las consecuencias médicas que ocasionan, especialmente en adultos mayores. Entre otras, estas son: dependencia, deterioro cognitivo y riesgo de caídas. Además, los médicos que trabajan en atención primaria cuentan con pocas herramientas para ayudar al paciente en su deshabituación. Se realizó una búsqueda y revisión de la mejor evidencia disponible sobre estrategias prácticas para el médico no especialista en adicciones, para evitar la dependencia al momento de la prescripción inicial y en el paciente con uso prolongado y probablemente dependiente. Se encontraron 10 revisiones sistemáticas relevantes que mostraron evidencia a favor del uso de estrategias multifacéticas en la prescripción, disminución progresiva, cartas y consejería estandarizadas, farmacoterapia y psicoterapia cognitiva conductual. Una estrategia sencilla, eficaz y duradera para prescribir benzodiazepinas es informar al paciente de la necesidad de reducir su consumo, dándole por escrito la pauta de retirada, señalando sus posibles efectos y su solución. Debido a la evidencia disponible, se propone un modelo integrado y escalonado para el manejo del paciente usuario de benzodiazepinas, desde su prescripción hasta su discontinuación.

Nota: Puede acceder al artículo completo en el enlace que aparece en el encabezado

La OMS advierte del alto nivel de resistencia a los antibióticos

JANO.es 29 enero 2018 18:24

<http://www.jano.es/noticia-la-oms-advierte-del-alto-28703>

La OMS alerta de que la resistencia bacteriana a los antibióticos está alcanzando ya niveles elevados en todo el mundo, tanto en países de ingresos altos como bajos, tras la primera publicación de datos de su sistema de vigilancia de este problema.

Su herramienta, conocida como 'GLASS', ha revelado una presencia generalizada de resistencia a antibióticos en las aproximadamente 500.000 personas de 22 países con sospecha de infecciones bacterianas incluidas en este trabajo.

Las bacterias resistentes detectadas con mayor frecuencia han sido 'Escherichia coli', 'Klebsiella pneumoniae', 'Staphylococcus aureus' y 'Streptococcus pneumoniae', seguidas de la 'Salmonella spp'. En cambio, no incluye datos sobre la resistencia a la 'Mycobacterium tuberculosis'.

La resistencia a la penicilina, el medicamento utilizado durante décadas en todo el mundo para tratar la neumonía, varió de cero a 51% entre los países incluidos en el estudio. Y entre el 8 y 65% de las infecciones del tracto urinario causadas por el 'E. coli' presentaron resistencias a la ciprofloxacina, un antibiótico de uso común para tratar esta afección.

"El informe confirma la grave situación que está causando resistencia a los antibióticos en todo el mundo", ha reconocido el director de la Secretaría de Resistencia Antimicrobiana de Naciones Unidas, Marc Sprenger, que lamenta que este problema afecta ya a algunas de las infecciones más comunes del mundo.

"Y lo más preocupante de todo es que los patógenos no respetan las fronteras nacionales. Por eso la OMS anima a todos los países a establecer buenos sistemas de vigilancia para detectar esas resistencias", ha espetado.

Hasta la fecha, 52 países (25 de altos ingresos, 20 de ingresos medios y 7 de bajos ingresos) están inscritos en el Sistema Mundial de Vigilancia Antimicrobiana de la OMS, pero para el primer informe solo se incluyeron datos de 40 países, aunque solo 22 encontraron datos sobre resistencias a antibióticos.

"El informe es un primer paso para saber el alcance de la resistencia a antibióticos. La vigilancia está en fases iniciales pero es vital desarrollarla si queremos anticiparnos y abordar una de las mayores amenazas para la salud pública mundial", ha apuntado Carmem Pessoa-Silva, que coordina este nuevo sistema de vigilancia de la OMS.

Los datos de este primer informe varían ampliamente y algunos países deberán hacer frente a múltiples desafíos para construir sus sistemas nacionales de vigilancia, como la falta de personal, fondos e infraestructuras.

Por ejemplo, Kenia ha mejorado el desarrollo de su sistema nacional de resistencia, mientras que Túnez ya ha comenzado a añadir datos a nivel nacional. Otros como Corea del Sur han tenido que revisar su sistema nacional de vigilancia para adaptarse a la metodología de la OMS, y otros países como Afganistán o Camboya deberán hacer frente a grandes desafíos estructurales para poder incorporarse a esta iniciativa.

Prescripción frecuente de antibióticos no recomendados durante el embarazo (*Pregnant women often prescribed unsafe antibiotics*)

Diana Phillips

Medscape, 22 de enero de 2018

<https://www.medscape.com/viewarticle/891215>

Traducido por Medscape

A pesar de las recomendaciones en contra del uso de antibióticos como sulfonamida y nitrofurantoína durante las primeras etapas del embarazo, ambos se prescriben comúnmente durante el primer trimestre a las mujeres con infecciones de las vías urinarias, según muestra un estudio publicado en *Morbidity and Mortality Weekly Report*.^[1]

En una investigación de las prescripciones de antibióticos que informaron mujeres embarazadas con infección de las vías urinarias en 2014, investigadores de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) determinaron que los antibióticos prescritos con mayor frecuencia durante el primer trimestre fueron nitrofurantoína, ciprofloxacina, cefalexina y trimetoprima/sulfametoxazol.

Debido al potencial riesgo de presentar defectos congénitos, el American College of Obstetricians and Gynecologists recomienda no recetar nitrofurantoína ni sulfonamidas en el primer trimestre del embarazo, excepto en situaciones donde otros antibióticos no sean clínicamente apropiados.

En el estudio actual, Elizabeth C. Ailes, PhD, del National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities de CDC, y sus colaboradores evaluaron el cumplimiento de estas recomendaciones, que se emitieron en 2011. Utilizando datos de reclamaciones a seguros médicos privados entre 2013 a 2015 derivadas de una base de datos de seguros comerciales, los investigadores identificaron 482.917 pacientes embarazadas entre 15 a 44 años de edad y con fechas estimadas de parto en 2014.

En la cohorte de embarazadas, 34.864 (7,2%) presentaron una infección de las vías urinarias que inició 90 días antes de su último periodo menstrual estimado o durante el embarazo. De estos reclamos, el 41% ocurrió durante el primer trimestre del embarazo, escriben los autores.

Entre las mujeres embarazadas diagnosticadas con una infección urinaria, al 68,9% se le dispensó una prescripción de antibióticos, en comparación con más del 76,1% de las mujeres diagnosticadas durante los 90 días previos a su último período menstrual estimado.

El tipo de antibiótico dispensado antes y durante el embarazo fue diferente para las mujeres diagnosticadas un una infección de las vías urinarias. Específicamente, fluoroquinolonas y sulfonamidas se administraron con mayor frecuencia a las mujeres antes del embarazo (cualquier trimestre), mientras que nitrofurantoína, cefalosporinas y penicilinas se administraron con más frecuencia durante el embarazo.

Los antibióticos más frecuentemente administrados durante el primer trimestre del embarazo fueron nitrofurantoína (34,7%), ciprofloxacina (10,5%), cefalexina (10,3%) y trimetoprima/sulfametoxazol (7,6%), informaron. Por lo tanto, más de 4 de cada 10 mujeres recibieron un antibiótico no recomendado durante el embarazo.

Los hallazgos destacan consideraciones importantes sobre las prácticas de prescripción de antibióticos, tanto en general como específicamente para los antibióticos sulfonamida y nitrofurantoína al inicio del embarazo.

"Mejorar la selección de antibióticos es un aspecto importante de la administración de antibióticos ya que estos medicamentos presentan riesgos potenciales durante las etapas tempranas del embarazo, particularmente durante la organogénesis", escriben los autores. "Dadas las recomendaciones de evitar estos medicamentos al inicio del embarazo, si es posible, y el hecho de que casi el 50% de los embarazos en los EE UU no son deseados, es importante que los profesionales de la salud de diversas especialidades conozcan estas recomendaciones y comprendan que pueden estar "tratando a dos" cuando se prescriben tratamientos antibióticos para las infecciones urinarias a mujeres embarazadas y mujeres que podrían embarazarse en el futuro cercano".

Los autores señalan varias limitaciones relacionadas con el diseño del estudio, incluyendo el hecho de que los embarazos y los diagnósticos se derivaron de códigos diagnósticos y procedimientos, y no se validaron, la falta de detalles clínicos relacionados con los diagnósticos, la validez de la información proporcionada por la base de datos comercial y la exclusión de los antibióticos dispensados que no fueron pagados por el seguro.

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

Los daños por benzodiazepinas no se toman en cuenta, especialmente en adultos mayores

Norra MacReady

Medscape, 27 de febrero de 2018

https://espanol.medscape.com/verarticulo/5902425?nlid=1203754146&src=WNL_esmdpls_180307_mscpedit_neur&uac=276446CZ&impID=1575988&faf=1#vp_1

A medida que la atención se mantiene centrada en el abuso de opioides, otra epidemia de fármacos se propaga, la prescripción inadecuada de benzodiazepinas [1].

En el editorial, publicado en la edición del 22 de febrero de *The New England Journal of Medicine*, las Dras. Anna Lembke, Jennifer Papac, y Keith Humphreys, Ph. D., de la facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, señalan que de 1996 a 2013, el número de adultos con una prescripción de benzodiazepinas aumentó de 8,1 millones a 13,5 millones, un aumento del 67%. Durante aproximadamente el mismo tiempo (1999 - 2015), las muertes por sobredosis de benzodiazepinas aumentaron de 1.135 a 8.791.

"A pesar de esta tendencia, los efectos adversos del uso excesivo, el mal uso y la adicción a las benzodiazepinas continúan pasando desapercibidos", escriben.

El uso concurrente de opiáceos figura en tres cuartas partes de las sobredosis, "lo que puede explicar por qué, en el contexto de un problema de opioides ampliamente reconocido, los daños asociados a las benzodiazepinas se han pasado por alto", afirman los editorialistas. Los editorialistas citan datos que muestran que las tasas de coprescripción casi se duplicaron entre 2001 y 2013, pasando del 9% al 17%.

De particular preocupación es el uso de benzodiazepinas entre los adultos de edad avanzada, que son especialmente vulnerables a los efectos adversos, incluido un mayor riesgo de caídas, fracturas, accidentes automovilísticos, deterioro cognitivo y demencia. Las sociedades profesionales en varios países, incluida la American Geriatrics Society, han emitido guías que recomiendan no prescribir benzodiazepinas a estos pacientes, al igual que la campaña Choosing Wisely International, que tiene como objetivo reducir la atención inadecuada y de baja calidad.

Sin embargo, "la prescripción a adultos de edad avanzada continúa a pesar de décadas de evidencia que documentan las preocupaciones en cuanto a seguridad, tratamientos alternativos efectivos, y métodos efectivos para disminuir la dosis incluso en usuarios crónicos", escribieron el Dr. Donovan T. Maust y sus colaboradores en *Journal of the American Geriatric Society* en 2016 [2]. Otros investigadores han [informado](#) que los médicos a menudo desconocen los peligros que estos medicamentos representan para las personas de edad avanzada, o creen que no tienen otras opciones terapéuticas.

Ahora, un nuevo estudio observacional de adultos de edad avanzada en EE UU, Canadá y Australia confirma que, a pesar

de una modesta disminución de las prescripciones de benzodiazepinas en esta población, "el uso sigue siendo inapropiadamente alto, particularmente en los adultos de edad mayor a 85 años, lo que merece mayor atención de los médicos y los desarrolladores de políticas", escriben los autores.

El Dr. Jonathan Brett, de Medicines Policy Research Unit de la University of New South Wales, en Sídney y sus colaboradores, publicaron sus hallazgos en versión electrónica el 12 de febrero en Journal of the American Geriatric Society [3].

Los autores usaron los datos de prescripción del Department of Veterans Affairs (VA) de EE UU, del Ontario Drug Benefit Program y el Australian Pharmaceutical Benefits Scheme, para analizar el uso incidente y el uso prevalente anual de benzodiazepinas en personas de edad igual o mayor a 65 años entre enero de 2010 y diciembre de 2016. Toda la cohorte incluyó 8.270.000 personas.

Observaron un descenso significativo y lineal en el uso de benzodiazepinas prevalente, definido como personas con al menos un reclamo de prescripción de benzodiazepinas en un año, en los tres países durante el periodo estudiado. En EE UU, disminuyó de 9,2% a 7,3%; en Ontario disminuyó del 18,2% al 13,4%; y en Australia, disminuyó del 20,2% al 16,8%.

El uso incidente, definido como una nueva prescripción para una persona sin historial previo de uso de benzodiazepinas, también disminuyó en EE UU, pasando del 2,6% al 1,7%, y en Ontario, pasando del 6,0% al 4,4%. En Australia, el uso incidente cambió solo levemente y de forma no significativa, pasando del 7,0% al 6,7%.

De acuerdo a los datos del Dr. Brett y sus colaboradores, en los tres países las tasas de uso incidente y prevalente fueron más altas entre las mujeres. En Australia y Ontario, el uso prevalente fue más alto entre los pacientes de 85 años o más, pero "disminuyó con el avance de la edad en la población del Department of Veterans Affairs de EE UU".

Las disminuciones observadas en las prescripciones "probablemente sean en respuesta a los problemas de seguridad y falta de evidencia de la eficacia", escriben los autores.

Aun así, a pesar de estos "cambios modestos" y "a pesar de los mensajes consistentes sobre los peligros de usar benzodiazepinas en esta población, las tasas de uso de benzodiazepinas en adultos mayores siguen siendo altas", tal vez debido a una tendencia por parte de los médicos y pacientes a minimizar el riesgo que estos medicamentos representan.

El hallazgo de un alto uso entre los pacientes ancianos en Canadá y Australia fue "particularmente preocupante", agregan los autores, debido al mayor potencial de daño en este grupo de edad.

También expresan su preocupación de que los médicos prescriban agentes como zopiclona y zolpidem, en lugar de benzodiazepinas, en la creencia errónea de que esos productos son más seguros.

Una forma de comenzar a reducir la prevalencia de las benzodiazepinas podría ser limitar la conversión del uso nuevo al uso crónico "limitando explícitamente la duración de las nuevas prescripciones y no emitiendo rutinariamente las recetas repetidas", sugieren los autores. "Para las personas que han estado usando benzodiazepinas durante mucho tiempo, la mejor estrategia podría ser una conversación sobre los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento y las razones por las cuales hay que reducir la dosis gradualmente".

La Dra. Lembke y sus colaboradores también enfatizan la necesidad de hablar sobre la disminución gradual, y señalan numerosos paralelismos entre los patrones de uso de benzodiazepinas y opiáceos: "A pesar de los muchos paralelismos con la epidemia de opiáceos, ha habido poca discusión en los medios o entre médicos, políticos y educadores sobre el problema de la sobreprescripción y el uso excesivo de benzodiazepinas y fármacos z, o sobre el daño atribuible a estos fármacos y sus análogos ilícitos", escriben.

Si las medidas diseñadas para disuadir a las personas de usar opiáceos las desvían a las benzodiazepinas, "[sería] una tragedia", concluyen la Dra. Lembke y sus colaboradores en su editorial. "Creemos que la creciente infraestructura para abordar la epidemia de opiáceos también se debe aprovechar para responder a las tendencias peligrosas del uso excesivo, el mal uso y la adicción a las benzodiazepinas".

Anna Lembke, Jennifer Papac, y Keith Humphreys han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

Referencias

1. Lembke A, Papac J, Humphreys K. Our Other Prescription Drug Problem. *N Engl J Med*. 22 Feb 2018;378(8):693-695. doi: 10.1056/NEJMp1715050. PMID: 29466163.
2. Maust DT, Kales HC, Wiechers IR, Blow FC, Olfson M. No End in Sight: Benzodiazepine Use in Older Adults in the United States. *J Am Geriatr Soc*. Dic 2016;64(12):2546-2553. doi: 10.1111/jgs.14379. PMID: 27879984.
3. Brett J, Maust DT, Bouck Z, Ignacio RV, y cols. Benzodiazepine Use in Older Adults in the United States, Ontario, and Australia from 2010 to 2016. *J Am Geriatr Soc*. 12 Feb 2018. doi: 10.1111/jgs.15292. PMID: 29430639.

Cefaleas y migraña. Algoritmo de tratamiento

CADIME, noviembre de 2017

http://www.cadime.es/docs/algoritmos/CADIME_ALGORITMO_CEFALIAS.pdf

Este algoritmo está basado en las guías NICE y está disponible en el enlace que aparece en el encabezado

Diabetes tipo 2. El valor objetivo de HbA1c no debe ser demasiado bajo

Revue Prescrire 2017; 37(402):295

Traducido por Salud y Fármacos

La prolongación del periodo de seguimiento de los pacientes con diabetes tipo 2 que participaron en el ensayo "Accord" mostró un aumento de la mortalidad cardiovascular en el grupo con un

tratamiento hipoglucemiante intensivo, con un objetivo de Hb1Ac de alrededor del 6%.

En pacientes con diabetes tipo 2 cuyo nivel de Hb1Ac permanece elevado durante el tratamiento farmacológico, un valor objetivo de HbA1c de entre el 7% y 7,5% parece reducir el riesgo de eventos cardiovasculares [1].

El ensayo aleatorizado “Accord” comparó dos valores objetivo de HbA1c en aproximadamente 10.000 pacientes con diabetes tipo 2 con riesgo alto de eventos cardiovasculares. En el momento de su inclusión, la mayoría de los pacientes ya recibían tratamiento con uno o varios fármacos hipoglucemiantes. El ensayo se interrumpió de forma prematura tras un seguimiento medio de 3,5 años como resultado de un aumento de la mortalidad en el grupo de terapia “intensiva”, con un objetivo de HbA1c inferior al 6% [2,3].

El seguimiento de los participantes durante un periodo adicional de cuatro años confirmó el resultado inicial [3]. Entre los 8.601 pacientes incluidos en este estudio, la diferencia en el nivel de HbA1c entre los grupos disminuyó de forma gradual; al final del periodo de seguimiento, el valor medio de HbA1c en ambos grupos fue de aproximadamente 7,9%. La mortalidad por todas las causas fue similar en ambos grupos al final de un periodo de seguimiento medio de 7,7 años tras la aleatorización. La mortalidad cardiovascular permaneció más elevada durante todo el seguimiento en el grupo que recibió inicialmente terapia “intensiva”: 10,7% frente al 8,4% en el grupo de terapia “estándar” (una diferencia estadísticamente significativa) [3].

En la práctica. En pacientes con diabetes tipo 2 cuyo nivel de HbA1c permanece elevado durante el tratamiento hipoglucemiante inicial (metformina como primera elección), la intensificación del tratamiento hipoglucemiante para un valor objetivo de HbA1c cercano al 6% no ofrece ninguna ventaja. Esta estrategia no reduce el riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la diabetes, sino todo lo contrario. En general, es mejor escoger un valor objetivo aproximado de HbA1c del 7-7,5%, adaptado al paciente individual y al riesgo de hipoglucemia.

Referencias seleccionadas procedentes de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Rédaction “Diabète de type 2 et objectif d’HbA1c dans le diabète de type 2” *Rev Prescrire* 2016; 36 (390): 290.
2. Prescrire Rédaction “Valeurs cibles de l’HbA1c dans le diabète de type 2” *Rev Prescrire* 2014; 34 (374): 920.
3. The ACCORD Study Group “Nine-year effects of 3.7 years of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes” *Diabetes Care* 2016; 39 (5): 701-708.

Hipertensión. Sobrediagnóstico y sobretratamiento: crítica a los nuevos criterios diagnósticos de hipertensión arterial y tensión arterial elevada

Sebastian Vignoli

No Gracias, 12 de diciembre de 2017

<http://www.nogracias.eu/2017/12/12/sobrediagnostico-sobretratamiento-critica-los-nuevos-criterios-diagnosticos-hipertension-arterial-tension-arterial-elevada-sebastian-vignoli/>

Los nuevos criterios diagnósticos propuestos por el American College of Cardiology y la American Heart Association van a tener como consecuencia que se trate como a enfermos a millones de personas sanas en todo el mundo.

No existen evidencias suficientemente sólidas para etiquetar de “tensión arterial elevada” y recomendar modificación de estilos de vida y seguimiento médico a las personas con tensión arterial mayor de 115/75 (60-85% de la población general)

No existen evidencias suficientemente sólidas para diagnosticar de “hipertensión” y recomendar tratamiento farmacológico a las personas con tensión arterial mayor de 130/80, hayan o no tenido eventos cardiovasculares

La disminución de dinteles diagnósticos que llevan a considerar enfermos a 3/4 partes de los adultos es medicina persecutoria sin sentido que va contra la salud pública, el derecho de las personas a vivir sin miedo y la ciencia más sólida.

Para leer más sobre este tema consulte el enlace del encabezado.

Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo

Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC)

AEMPS, 13 de febrero de 2018

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_3-acido-valproico.htm

Tras la evaluación de los datos de utilización de los medicamentos que contienen ácido valproico, se recomiendan nuevas restricciones de uso y la introducción de un plan de prevención de embarazos para mujeres con capacidad de gestación:

- En niñas y en mujeres con capacidad de gestación, no se debe utilizar ácido valproico, excepto que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y se cumplan las condiciones del plan de prevención de embarazos.
- En mujeres embarazadas no se debe utilizar ácido valproico en el trastorno bipolar. En caso de epilepsia solamente se podrá utilizar si no es posible otra alternativa terapéutica.
- El plan de prevención de embarazos incluye la evaluación de la posibilidad de embarazo en todas las mujeres, y el entendimiento y aceptación por parte de la paciente de las condiciones del tratamiento (que incluyen el uso de métodos anticonceptivos, pruebas de embarazo regulares y consulta con el médico en el caso de planificar un embarazo o existencia del mismo). El tratamiento deberá revisarse al menos anualmente.

En el año 2014 se llevó a cabo una revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen ácido valproico, motivada por los resultados de estudios publicados que mostraban un riesgo de trastornos en el neurodesarrollo a largo plazo en niños nacidos de mujeres tratadas con ácido valproico (hasta en el 40% de los casos), así como por su conocido riesgo de malformaciones congénitas (en aproximadamente el 10% de los casos).

Tras esta revisión, se restringió su uso y se establecieron recomendaciones para niñas, adolescentes y mujeres con capacidad de gestación (ver nota informativa de la AEMPS MUH(FV), 16/2014), elaborándose materiales informativos para profesionales sanitarios y pacientes con objeto de difundir esta información de seguridad. Adicionalmente se requirieron estudios en los que se analizase la utilización de estos medicamentos en la práctica clínica con objeto de valorar si estas medidas eran efectivas para minimizar los riesgos.

Los resultados de estos estudios indican que las medidas adoptadas no fueron suficientemente efectivas, concluyéndose que es necesario intensificar las restricciones de uso establecidas anteriormente e introducir nuevas medidas para mejorar la información y el asesoramiento de las mujeres.

El PRAC ha recomendado modificar las condiciones de autorización con nuevas contraindicaciones de uso y la puesta en marcha de un plan de prevención de embarazos. Las recomendaciones del PRAC han sido las siguientes:

1. En relación con las modificaciones de las condiciones de uso autorizadas:

- En el tratamiento de epilepsia: no debe utilizarse ácido valproico en mujeres con capacidad de gestación, a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica. Estas mujeres deberán cumplir las condiciones del plan de prevención de embarazo. Su uso en el embarazo está contraindicado salvo que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica.
- En el tratamiento de episodios maníacos del trastorno bipolar: No debe utilizarse en mujeres con capacidad de gestación salvo que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y además se cumplan las condiciones del plan de prevención de embarazos. Su uso en el embarazo está contraindicado.

2. El plan de prevención de embarazos incluye las siguientes condiciones:

- Evaluar capacidad de embarazo en todas las mujeres;
- Informar y asesorar a la mujer sobre los riesgos del uso de ácido valproico durante el embarazo, según su edad y sus circunstancias personales. Las mujeres con capacidad de gestación o sus cuidadores deben entender los riesgos y estar de acuerdo con las condiciones del tratamiento que incluyen:
 - Realización de la prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el mismo;
 - Uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento;
 - Revisión del tratamiento, al menos anualmente. En dicha visita la paciente firmará el formulario anual de conocimiento del riesgo con el fin de asegurar que está correctamente informada sobre los riesgos del tratamiento;
 - Consulta con el médico y valoración de otras posibles alternativas terapéuticas en el caso de que se planifique un embarazo.
- Consulta inmediata con el médico en el caso de embarazo.

3. Con objeto de facilitar al médico la labor informativa y aportar información y asesoramiento adecuado a la paciente, así como su aceptación de las condiciones del tratamiento, se actualizarán los materiales informativos, consistentes en guías

para profesionales sanitarios y pacientes, así como una tarjeta de información para las pacientes.

4. Adicionalmente, se incluirá una advertencia y la tarjeta de información para las pacientes en los envases de los medicamentos que contienen ácido valproico.

Estas recomendaciones deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

También puede encontrar una revisión excelente sobre el Ácido Valproico titulado “Depakine, el escándalo. No podía callarme” en el Butlletí Groc de enero de 2018, disponible en este enlace: <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg311.18e.pdf>

En el NHS ocurren más de 200 millones de errores de medicación al año, dicen los investigadores (*More than 200 million medication errors occur in NHS per year, say researchers*)

University of Manchester, 23 de febrero de 2018

<http://www.manchester.ac.uk/discover/news/more-than-200-million-medication-errors-occur-in-nhs-per-year-say-researchers/>

Traducido por Salud y Fármacos

Un estudio [1] ha revelado que anualmente se producen aproximadamente 237 millones de errores de medicación en el NHS de Inglaterra, y las reacciones adversas evitables (ADR) causan cientos de muertes.

Investigadores de las universidades de York, Manchester y Sheffield estiman que hay 712 muertes por ADR evitables. Dicen, sin embargo, que las reacciones adversas podrían ser un factor que contribuye a entre 1.700 y 22.303 muertes al año.

Del total estimado de 237 millones de errores de medicación, los investigadores creen que es poco probable que casi tres de cada cuatro causaran daño a los pacientes, pero hay muy poca información sobre los daños por errores de medicación.

Esto llevó a que los investigadores revisaran los estudios relacionados con el daño que las reacciones adversas causan a los pacientes. Además del número de muertes reportadas, también mostraron que las ADR evitables tenían implicaciones significativas en los costos, £98,5 millones por año, pero podría ser significativamente más alto.

El impacto económico de los errores de medicación varió ampliamente, desde £60 por error cuando se trata de medicación inhalada, por ejemplo, hasta más de £6 millones en reclamos por litigios asociados a errores en anestesia.

El equipo está pidiendo que se profundice más para encontrar formas rentables de prevenir los errores de medicación y su posible daño a los pacientes.

El informe, que refleja 36 estudios que detallan las tasas de errores por medicamentos en atención primaria, residencias y atención secundaria, mostró que la mayoría de los errores con

potencial de causar daño ocurren en la atención primaria (71%), que es donde en el caso del NHS la mayoría de los medicamentos se recetan y dispensan.

Es más probable que ocurran errores en personas mayores y en pacientes con afecciones múltiples y que usan muchos medicamentos.

El profesor de Economía de la Salud en la Universidad de York, Mark Sculpher, dijo: "Aunque estas tasas de error pueden parecer altas, no hay evidencia que sugiera que difieren notablemente de las de otros países de altos ingresos. Casi tres de cada cuatro errores nunca dañarán a los pacientes y algunos podrán detectarse antes de que lleguen a los pacientes, pero se necesita más investigación para comprender cuántos son".

Rachel Elliott, profesora de Economía de la Salud de la Universidad de Manchester, dijo: "El NHS es líder mundial en esta área de investigación, y por eso podemos hacer estimados precisos de las tasas de error. Todavía hay mucho por hacer para encontrar formas rentables de prevenir los errores de medicación.

"Lo que este informe nos está mostrando es que en el NHS tenemos que integrar mejor la información para ayudar a encontrar más formas de prevenir los errores de medicación".

Fiona Campbell, Investigadora de la Facultad de Salud e Investigación Afín de la Universidad de Sheffield, dijo: "Medir el daño que sufren los pacientes por errores de medicación es difícil por varias razones, una de ellas es que a veces el daño puede ocurrir cuando los medicamentos se usan correctamente, pero ahora que tenemos un mejor entendimiento de la cantidad de errores que ocurren, tenemos la oportunidad de tomar medidas para mejorar los sistemas del NHS".

El informe, financiado por el Programa de Investigación de Políticas de Salud del Reino Unido, se dará a conocer en la Cumbre Mundial de Ciencia y Tecnología de Seguridad del Paciente y lo publica la Unidad de Investigación de Políticas en Evaluación Económica de Intervenciones de Salud y Cuidado (EEPRU).

Referencia.

1. <http://www.eepru.org.uk/prevalence-and-economic-burden-of-medication-errors-in-the-nhs-in-england-2/>

Frecuencia y nivel de evidencia utilizada en las recomendaciones de la Red Nacional Integral del Cáncer, más allá de la aprobación de la FDA (*Frequency and level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network guidelines beyond approvals of the US Food and Drug Administration: retrospective observational study*)

Wagner J, Marquart J, Ruby J, Lammers A, Mailankody S, Kaestner V, Prasad V

BMJ, 2018;360:k668 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k668>
http://www.bmj.com/content/bmj/360/bmj.k668.full.pdf?utm_source=STAT+Newsletters&utm_campaign=6a016871f7-Pharmalot&utm_medium=email&utm_term=0_8cab1d7961-6a016871f7-149615549

Traducido por Salud y F'armacos

Resumen.

Objetivo. Determinar las diferencias entre las recomendaciones de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN) y las aprobaciones de la FDA de medicamentos contra el cáncer, y la evidencia citada por la NCCN para justificar sus recomendaciones cuando existen diferencias.

Diseño. Estudio observacional retrospectivo

Lugar del estudio: National Comprehensive Cancer Network y FDA.

Participantes. 47 nuevas entidades moleculares aprobadas por la FDA entre 2011 y 2015.

Principales medidas de impacto. Comparación de todas las indicaciones aprobadas por la FDA (nuevas y suplementarias) con todas las recomendaciones de NCCN hasta el 25 de marzo de 2016. Cuando el NCCN hizo recomendaciones más allá de las aprobadas por la FDA, la recomendación se clasificó y se citaron las pruebas citadas.

Resultados. Se examinaron 47 medicamentos aprobados inicialmente por la FDA entre 2011 y 2015 para cánceres hematológicos o sólidos en adultos. Estos 47 medicamentos fueron autorizados por la FDA para 69 indicaciones, mientras que el NCCN recomendó estos medicamentos para 113 indicaciones, de las cuales 69 (62%) se superpusieron con las 69 indicaciones aprobadas por la FDA y 44 (39%) fueron recomendaciones adicionales. El número promedio de recomendaciones más allá de las indicaciones aprobadas por la FDA fue de 0,92. El 23% (n = 10) de las recomendaciones adicionales se basaron en la evidencia proveniente de los ensayos controlados aleatorios, y el 16% (n = 7) se basaron en la evidencia de los estudios de fase III. Durante 21 meses de seguimiento, la FDA otorgó la aprobación al 14% (n = 6) de las recomendaciones adicionales.

Conclusión. El NCCN frecuentemente recomienda medicamentos más allá de las indicaciones aprobadas por la FDA, incluso en el caso de los medicamentos de marca más nuevos. La fuerza de la evidencia citada por el NCCN que apoya tales recomendaciones es débil. Nuestros hallazgos generan preocupación porque el NCCN justifica la cobertura de medicamentos oncológicos costosos y tóxicos, basándose en evidencia débil.

Deprescribir medicamentos para adultos mayores (*Deprescribing Medications for Older Adults*)

Lisa Esposito

US News, 17 de enero de 2018

<https://health.usnews.com/health-care/patient-advice/articles/2018-01-17/deprescribing-medications-for-older-adults>

Traducido por Salud y Fármacos

Muchos adultos mayores toman demasiados medicamentos de venta con receta o los toman en dosis demasiado altas. Las recetas que se comenzaron hace mucho tiempo para tratar afecciones médicas temporales, por las razones que sean, nunca

se interrumpen. Los medicamentos para usos preventivos pueden ofrecer poco o ningún beneficio después de cierta edad y en cambio en los usuarios mayores pueden generar efectos secundarios inaceptables.

Hay un movimiento para eliminar el exceso de medicamentos que tienen más probabilidades de dañar que de contribuir a la salud de los pacientes mayores. Se conoce como deprescribir, y se reduce a hacer una cuidadosa evaluación del tratamiento que esta recibiendo el paciente y adecuarlo a las necesidades individuales de cada paciente, eliminando los medicamentos que se han ido acumulando en el transcurso de sus vidas y que han dejado de ser necesarios.

La polifarmacia o sobremedicación se define de diversas maneras. Un umbral comúnmente utilizado es la ingesta de cinco o más medicamentos diferentes. Los pacientes pueden acumular totales de medicamentos mucho más elevados, dice Cynthia Blevins, una enfermera en Medicina Interna de Penn State Health General en Lancaster. Blevins, que es una firme defensora de la deprescripción, también es profesora adjunta del programa de enfermería especializada de la Universidad de Millersville en Pensilvania.

No se trata solo de contar píldoras. El problema más grande es que las personas tomen medicamentos que no necesitan.

Blevins describe a una paciente que acudió para ingresar en un hogar de ancianos donde ella practicaba. Al principio de su vida, era obeso y tenía presión arterial alta. Pero las circunstancias cambiaron y perdió una cantidad significativa de peso; sin embargo, todavía estaba tomando cuatro medicamentos antihipertensivos. Como resultado, su presión arterial era peligrosamente baja. "Nadie le estaba dando seguimiento o no lo hacían cuidadosamente", dice ella. Una vez que se cortaron estos medicamentos, su presión arterial se estabilizó.

Más de un tercio de los adultos estadounidenses mayores de 60 años toman al menos cinco medicamentos de venta con receta, según un artículo de revisión en la edición de julio de 2017 de la revista *Journal of Family Practice*. El estudio, dirigido por la Dra. Kathryn McGrath, geriatra y profesora asociada afiliada a los Hospitales Universitarios Thomas Jefferson en Filadelfia, ofrece a los proveedores de atención médica un plan para la deprescripción.

Un ciclo involuntario pero vicioso puede llevar a la sobremedicación. "La polifarmacia a menudo ocurre cuando un efecto adverso del medicamento se malinterpreta como un nuevo problema médico, lo que lleva a la prescripción de más medicamentos para tratar el síntoma inicial inducido por el fármaco", explican los autores.

Las interacciones medicamentosas pueden empeorar la retención de líquidos en personas con insuficiencia cardíaca, aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular en personas con demencia, dañar aún más la función renal en personas con enfermedad renal o empeorar los problemas urinarios, como la retención o la incontinencia.

Se está haciendo investigación sobre los beneficios para la salud de la deprescripción, pero los hallazgos hasta ahora son

prometedores. Después de la deprescripción, se ha demostrado que los pacientes tienen menos caídas, mejor cognición y mayor satisfacción.

Hable con sus proveedores de atención médica y su farmacéutico acerca de cómo reducir su lista de medicamentos a los que realmente necesita. Así es como funciona la deprescripción.

Identifique su medicamento "mariscal de campo". Es probable que su médico de atención primaria o enfermera profesional, su proveedor habitual de atención médica sea la mejor opción para re-evaluar su colección de medicamentos. Después de ser dado de alta del hospital o de consultar a un especialista, su proveedor habitual puede organizar las recetas nuevas.

"A menudo, el cardiólogo no ha prestado atención a lo que recetó el reumatólogo", dice James McCormack, profesor de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de Columbia Británica en Vancouver, Canadá. "El reumatólogo no ha prestado atención a lo que el psiquiatra le ha prescrito. Ahí es donde empiezan los problemas".

Hable con su farmacéutico. Su farmacéutico de la comunidad puede alertarlo sobre los riesgos de los medicamentos e identificar los medicamentos que podrían reducirse y eliminarse de manera segura. Maximizar la calidad de vida de los adultos mayores es el objetivo principal de la deprescripción, dice Tasha Woodall, directora asociada de farmacoterapia en geriatría del Centro de educación de salud en Asheville, Carolina del Norte.

Traiga todos sus medicamentos para su revisión. Una gran colección de medicamentos en sus respectivos contenedores constituye un poderoso argumento para la deprescripción. Para hacerlo, los médicos utilizan pautas y algoritmos de deprescripción específicos para evaluar y priorizar sus medicamentos.

Vuelva a evaluar las dosis. La capacidad de su cuerpo para descomponer y eliminar los medicamentos disminuye a la mitad entre los 30 y los 70 años, dice McCormack. "Probablemente, entre tres cuartas partes y el 80% de todos los efectos secundarios se deben a las dosis: dar demasiado", dice. La reducción de las dosis a medida que las personas envejecen es un componente importante de una prescripción y una deprescripción adecuadas.

Considere alternativas de estilo de vida. En lugar de tomar una estatina, podría obtener tanto o más beneficios si hace ejercicio y come de una manera más saludable para reducir el riesgo de sufrir un ataque cardíaco o un derrame cerebral. Del mismo modo, haciendo estos cambios en el estilo de vida probablemente reducirá la presión arterial alta, si está cerca del límite de la normalidad, sin los efectos secundarios de los medicamentos antihipertensivos.

Pregunte si los beneficios son significativos. Entre las personas que nunca han tenido un ataque cardíaco o un derrame cerebral, solo entre uno y tres de cada 100 se beneficiarán en un lapso de cinco a diez años por tomar una estatina o un medicamento para la presión sanguínea, dice McCormack. Si el impulso preventivo

vale la pena dependerá del individuo, dice: "Solo hay una persona que puede decidir eso, y ese eres tú".

Eche un vistazo a los riesgos. A los adultos mayores con un ritmo cardíaco irregular llamado fibrilación auricular a menudo se les recetan medicamentos que diluyen la sangre o anticoagulantes para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular. Sin embargo, la warfarina y otras píldoras anticoagulantes conllevan riesgos de sangrado. Los médicos y los pacientes deben sopesar estos riesgos juntos.

Tenga cuidado con los sedantes. Reducir el consumo de medicamentos para el insomnio o para la ansiedad como Xanax y Ativan es un buen punto de partida para la deprescripción, dice Woodall. Cualquier medicamento que afecte al sistema nervioso central, incluyendo los sedantes, antipsicóticos y antidepresivos, debe reconsiderarse cuidadosamente.

"En algunas personas, muchos de esos medicamentos continúan siendo apropiados para toda la vida", dice Woodall. "Pero el efecto acumulativo de tener a alguien con tres, cuatro o cinco de estos medicamentos psicotrópicos que afectan su cerebro puede ser una receta para el desastre, en términos de caídas y deterioro cognitivo".

Preste atención a los antiácidos. Los medicamentos antiácidos conocidos como "inhibidores de la bomba de protones" (IBP), como Nexium, Prilosec o el omeprazol genérico, brindan alivio a corto plazo para problemas gastrointestinales como el reflujo ácido o la acidez estomacal. Sin embargo, su uso a largo plazo tiende a acelerar la pérdida ósea, dice Woodall.

El uso a largo plazo de los IBP también pone a los adultos mayores en riesgo de infección con la bacteria *Clostridium difficile*, señala Blevins, que puede causar problemas gástricos graves. La neumonía es otro posible efecto secundario de *C. difficile*.

No pase por alto los medicamentos de venta libre. También es importante analizar cualquier fármaco y producto de venta libre. Por ejemplo, se desaconseja el uso de Benadryl como ayuda para dormir, que muchas personas mayores toman. También se deben analizar las vitaminas, los suplementos dietéticos, los remedios herbales e incluso las cremas y geles tópicos.

Piense en el costo. La reducción de los costos es otro beneficio de eliminar medicamentos innecesarios. Para los medicamentos que sí ayudan, el cambio a versiones genéricas es otra forma de ahorrar.

Elimine los medicamentos con cuidado. Al discontinuar solo un medicamento a la vez, usted y su equipo de atención médica pueden vigilar de cerca cómo esto les afecta. En muchos casos, la reducción gradual de la dosis en un programa de reducción progresiva es más seguro que suspender abruptamente el medicamento.

La deprescripción no es una medida única, sino un proceso, Woodall dice: "Volvemos al paciente. A veces tenemos que volver a agregar cosas que tratamos de eliminar. Otras veces es muy exitoso y seguimos adelante, y vamos quitando cosas lo mejor que podemos".

Distribuidoras y Compras

EE UU. **La calidad de la insulina preocupa a los expertos en diabetes** (*Insulin quality questions have diabetes experts scrambling*)

Linda Johnson

AP, 30 de enero de 2018

<https://www.apnews.com/ccfc2712fa3e469fad2179beede78827/Insulin-quality-questions-have-diabetes-experts-scrambling>

Traducido por Salud y Fármacos

Investigaciones preliminares sugieren que algunos pacientes con diabetes podrían estar inyectándose medicamentos que se han desintegrado parcialmente, lo que está causando preocupación, al mismo tiempo que surgen serias dudas sobre la investigación.

El autor del estudio, un farmacéutico, compró ampollas de insulina en varias farmacias y descubrió que, en promedio, los frascos contenían menos de la mitad de lo que figuraba en la etiqueta y ninguno cumplía con un estándar mínimo.

El estudio probó solo 18 viales de insulina, demasiado pocos para ser definitivo, y se ha cuestionado el método utilizado para evaluar la insulina. Los fabricantes de insulina, los grupos de defensores de los pacientes y los expertos en diabetes dicen que si los hallazgos fueran precisos, los pacientes con diabetes se enfermarían.

Pero teniendo en cuenta las implicaciones potencialmente graves para millones de diabéticos, muchos de estos grupos están intentando tranquilizar a los pacientes a raíz de la investigación. Todos dicen que los pacientes deben continuar tomando su insulina según lo recetado.

Los grupos están discutiendo cómo hacer rápidamente un estudio grande que alivie los temores e involucre a múltiples laboratorios de investigación, diferentes métodos de prueba y muchas más muestras de diversos tipos de insulina.

"Queremos asegurarnos de que el estudio, una vez terminado, sea bien aceptado", dijo el Dr. William Cefalu, director científico de la Asociación Estadounidense de Diabetes.

Aproximadamente 6 millones de estadounidenses se inyectan insulina sintética todos los días. La mayoría de los pacientes usan una jeringa para extraer la insulina de un vial, como los analizados en el estudio, y luego se inyectan. Un número cada vez mayor utiliza en cambio "plumas" más simples que contienen cartuchos de insulina, y las presionan contra la piel para inyectar una dosis.

El estudio generó tal alarma porque, sin suficiente insulina, los pacientes pueden, con el tiempo, sufrir ceguera, amputaciones de extremidades y daños potencialmente mortales en los riñones y el corazón.

"La concentración (de insulina) y la cantidad que das, aunque solo un poco, puede tener enormes consecuencias", dijo Aaron Kowalski de JDRC, que financia investigaciones sobre diabetes.

El estudio original, publicado el 21 de diciembre en el Journal of Diabetes Science and Technology, testó soluciones de insulina en viales comprados en múltiples farmacias en Kansas y Missouri, suministrados por diferentes mayoristas. Incluyeron insulina fabricada por Novo Nordisk y Eli Lilly and Co.

La etiqueta decía que la concentración, o el número de unidades de insulina en la solución líquida, era de 100 unidades por mililitro. Pero promediaron menos de la mitad, y ninguno cumplió con el estándar mínimo de 95 unidades, dijo el investigador principal Alan Carter, farmacéutico e instructor adjunto de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Missouri-Kansas City.

"Nos dejó sin aliento", dijo Carter, quien realizó la investigación mientras trabajaba en la firma sin fines de lucro MRIGlobal en Kansas City.

La FDA exige que los lotes de insulina se testen antes de salir de la fábrica. La insulina debe mantenerse fría, en un rango de temperatura estrecho, mientras se envía al almacén y luego a las farmacias. La FDA realiza controles al azar durante el proceso.

Carter cree que la insulina puede haberse calentado demasiado en algún lugar entre la fábrica y la farmacia, provocando la destrucción de algunas moléculas.

Carter se preguntó si sus resultados podrían ayudar a explicar por qué los usuarios de insulina a veces encuentran que una dosis no funciona tan bien como lo normal. Los médicos generalmente lo atribuyen a un error del paciente: no inyectarse suficiente insulina antes de una comida, no seguir las pautas dietéticas o saltarse el ejercicio.

Carter, que tenía un presupuesto limitado para su estudio, reconoce que la muestra era demasiado pequeña y que sus resultados pueden ser erróneos. Notificó a Novo Nordisk y Eli Lilly de sus resultados con la esperanza de que alguien hiciera un estudio de seguimiento más grande.

Los fabricantes de insulina respaldan sus productos, dicen que cumplen con las estrictas regulaciones de calidad del gobierno. Los expertos en diabetes dicen que hay pocas posibilidades de que la insulina que se vende en todo el país esté tan degradada.

"Si eso fuera cierto, las salas de emergencia estarían llenas de pacientes diabéticos descontrolados", dijo Bernd Meibohm, profesor de ciencias farmacéuticas y director de investigación de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Tennessee.

Los expertos dicen que hay múltiples métodos para evaluar las concentraciones de insulina y que el grupo de Carter usó uno sofisticado, conocido como LCMS para abreviar.

El Dr. Richard Ostlund, un endocrinólogo y profesor que dirige un gran laboratorio de pruebas en la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington en St. Louis, dijo que el método se

usa generalmente para evaluar los niveles de insulina en sangre, no en viales. Dijo que la prueba probablemente no podía detectar gran parte de la insulina en los viales porque se concentra junta, mientras que en la sangre se separa en moléculas individuales.

Él y otros expertos dicen que los diabéticos no deberían cambiar su tratamiento en absoluto.

"Los pacientes no deberían hacer nada diferente en respuesta a esto", dijo Ostlund. Señaló que su laboratorio ha probado la insulina para varios proyectos de investigación y siempre encontró que los viales contenían cerca de lo que figura en la etiqueta.

EE UU. Beneficios ocultos en la cadena de suministro de medicamentos de venta con receta (*Hidden profits in the prescription drug supply chain*)

Charley Grant

The Wall Street Journal, 24 de febrero de 2018

Traducido por Salud y Fármacos

Los gerentes de beneficios de farmacia son mucho más rentables de lo que parecen, lo que los coloca en una posición vulnerable frente a nuevos competidores.

Dependiendo de cómo los mire, los gerentes de beneficios de farmacia son intermediarios con un bajo margen de beneficios que luchan por reducir los costos de los medicamentos, o son intermediarios altamente rentables que se benefician por cada receta y ganan más cuando aumentan los precios de los medicamentos.

Las empresas que pagan los medicamentos, como las aseguradoras, contratan a los gerentes de beneficios de farmacia para que negocien precios más bajos con las compañías farmacéuticas. Cuando el gerente de beneficios de farmacia más grande, Express Scripts Holding, informa las ganancias del cuarto trimestre, los analistas esperan un margen de beneficio de solo 4,7%, según FactSet. Las compañías rivales pertenecientes a CVS Health CVS -1.76% y UnitedHealth Group UNH -0.69% informan márgenes igual de bajos.

Pero un análisis más profundo revela que el negocio es mucho más atractivo de lo que sugieren los bajos márgenes. En los ingresos de Express Scripts se incluye el costo de los medicamentos que venden. Así Express Scripts generó ganancias brutas de solo US\$1.800 millones en ventas totales de US\$ 24.700 millones en el tercer trimestre. La ganancia bruta es el ingreso menos el costo de los bienes vendidos, pero nada más.

En general, sin embargo, el gerente de beneficios de farmacia no hace la entrega del medicamento. Eso significa que estas empresas no gastan mucho en activos fijos, por lo que los costos administrativos y de venta, así como los cargos por depreciación y amortización, son muy bajos.

Los analistas de Bernstein intentaron obtener una mejor idea de cuán rentables son estas compañías excluyendo el costo de los medicamentos que están incluidos en sus ingresos. Los analistas compararon la tasa a la cual las ganancias brutas se convierten en ganancias antes de intereses, impuestos, depreciación y

amortización (Ebitda) para los gerentes de beneficios de farmacia y otras partes de la cadena de suministro de medicamentos, incluyendo los distribuidores de medicamentos, las aseguradoras y las farmacias.

En base a este análisis, los gerentes de beneficios de farmacia son excepcionalmente rentables; en los últimos dos años el 85% de sus ganancias brutas se convirtió en Ebitda. Los distribuidores de medicamentos convirtieron el 46% de sus ganancias brutas, mientras que las aseguradoras y las farmacias lograron alrededor del 30%.

Los analistas dicen que estas compañías se benefician de la "falta de transparencia e incentivos poco claros", el último porque se benefician de los precios más altos de los medicamentos. Históricamente, esa dinámica ha beneficiado mucho a los accionistas.

Pero ahora esas dinámicas han atraído a otros competidores. Un gigante de seguros, Anthem, está comenzando su propio administrador de beneficios de farmacia. Otra posible

competencia podría provenir de otras fuentes, como la empresa conjunta sin fines de lucro anunciada entre Amazon, Berkshire Hathaway y JPMorgan Chase. Un informe de la Casa Blanca emitido a principios de este mes sugiere que una concentración excesiva en el mercado de PBMs podría aumentar los costos de los medicamentos.

Los gerentes de beneficios de farmacia reciben esta atención porque su negocio es atractivo. Puede no serlo por mucho más tiempo.

Argentina. Se crea la comisión asesora técnica de compra conjunta de medicamentos e insumos

Boletín Oficial, 7 de marzo de 2018

<http://www.inversorsalud.com.ar/i070318-00-bol1.htm#Resoluci%C3%B3n%20144/2018>

El documento completo se encuentra en el enlace que aparece en el encabezado

Farmacias

Argentina. El lobby de Quintana por Farmacity, de los principales conflictos de interés en el gobierno nacional

Mirada Profesional, 15 de enero de 2018

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?id=49730&e=a03c554b7c5eef036d0d7ec01a91093e>

En día que se discute si funcionarios claves, incluyendo el presidente, ayudan a sus empresas, el intento del desembarco de la cadenera en la Provincia aparece como uno de los más visibles. Las farmacias insisten con reclamar que se cumpla la ley, pero hay preocupación, ya que el ex CEO tiene cada vez más poder.

Hace unos días, la investigación de la periodista del diario Perfil Emilia Delfino volvió a dejar al desnudo los fuertes conflictos de intereses que cruzan al actual gobierno nacional. En este caso, se trata de un negocio que la propia familia del presidente Mauricio Macri hizo con la compra y venta de parques eólicos, en el sur argentino. Pero la situación no es la primera, ni la única. Las maniobras con el Correo Argentino, la relación de funcionarios con empresas, los vínculos con el sector empresarial son parte de una tendencia hasta ahora no vista.

Uno de los grandes choques entre el interés privado y el público se da en el sector farmacia. El intenso lobby del vicejefe de Gabinete Mario Quintana para lograr que se autorice en la provincia de Buenos Aires la llegada de Farmacity, cadena que fundó y dirigió hasta llegar a la función pública, es un claro ejemplo de cómo se confunden las situaciones. Integrante de la "mesa chica" del poder presidencial, su influencia viene creciendo, para preocupación de los farmacéuticos bonaerenses. No sólo fue uno de los grandes ganadores de la pelea del equipo económico, sino que aumenta su poder político, al punto que en la Casa Rosada afirman que con Macri de vacaciones, la vice Gabriela Micheti de viaje y Peña en el Uruguay, en estos días es "el virtual presidente".

Las farmacias saben que este será un año clave, y prometen no abandonar su reclamo.

El listado de conflicto de intereses realizado por el portal El Intransigente consideró el de Quintana uno de los más complejos para el gobierno. No sólo el funcionario fundó hace poco más de 50 años la cadena Farmacity, sino que fue el estratega en su plan de expansión, de la mano de su poder financiero. Si bien cuando asumió su actual cargo en el gobierno dejó de ser el CEO, Quintana todavía posee una participación en el negocio, lo que lo convierte en un factor decisivo a la hora de analizar estos fenómenos. Las muchas maniobras realizadas le permitieron a la firma sumar más de 200 locales, y en 2017 dio el golpe más notable en su carrera: que la Corte Suprema de Justicia reabra el expediente que reclama la autorización legal para operar en la provincia de Buenos Aires. "Quintana quedó en medio de varios conflictos que involucran a la cadena Farmacity, de la que él conservaba un porcentaje, y que, entre otras cosas, pelea por entrar en territorio bonaerense", sostuvo la nota publicada el fin de semana por el mencionado portal.

El intento de desembarco de Farmacity, que hizo que dos ministros de la Corte se excusaran por sus vínculos con la firma, movilizó a los farmacéuticos, que cuentan con un variado apoyo, que va desde el Defensor del Pueblo provincial hasta Concejos Deliberantes de toda la Provincia, que aprobaron declaraciones contra la maniobra que encabeza Quintana y que busca legitimar en la Corte Suprema. Incluso hubo en octubre del año pasado un multitudinario abrazo a Tribunal esperara hacer visible esta situación, y los jueves de diciembre se instaló la farmacia móvil del Colegio de Farmacéuticos en la esquina de Talcahuano y Tucumán, en Capital federal, para concientizar a quienes pasaban por ahí del efecto que tendrá en las farmacias de barrio la llegada de la cadenera, que en la Ciudad de Buenos Aires distorsionó el mapa de atención, llenado de sucursales las zonas céntricas y dejando a los barrios periféricos sin cobertura ni atención.

Mientras que la pelea se mantiene en el territorio bonaerense, a nivel nacional Quintana gana terreno, y se erige como el principal impulsor junto a Gustavo Lopetegui del gran ganador de la disputa ministerial: Marcos Peña. Los tres forman el engranaje de gobierno más cercano al presidente, y hoy toman las decisiones. Es más, en los últimos días fueron los dos secretarios los que prácticamente gobernaron con Macri y Peña de vacaciones y la vicepresidenta de gira. Desde ese lugar puede aumentar su presión para favorecer a la firma de la que es accionista. Además, en estos días volvió a cargar contra los laboratorios locales, sobre todo la firma Roemmers, que encabeza la industria farmacéutica de bandera nacional. Los fabricantes argentinos están en contra de su modelo de farmacias, y son aliados de los farmacéuticos en su pelea. Pero Quintana redobla su apuesta, y quiere meterse en el precio de los medicamentos. “Enfadado, Quintana amenaza con ir a fondo con la investigación sobre la sobrefacturación de los insumos importados de la industria farmacéutica e invita a cualquiera a observar el ejemplo de la cadena mexicana Dr Ahorro y compararlo con los precios que los laboratorios le imponen a Farmacity. Para el vicejefe, la cadena argentina es víctima del ‘cartel de laboratorios’ de Argentina, que imponen los precios más elevados en medicamentos de Latinoamérica”, analizó en una nota reciente el portal La Política Online.

Argentina. Avanza el freno legislativo a Farmacity

Mirada Profesional, 23 de marzo de 2018

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina?id=50054&e=f42dbbacebe442fdb01a96c8429834f>

Desde que Farmacity logró que la Corte Suprema de Justicia nacional reabra el expediente que le prohíbe operar en la provincia de Buenos Aires, muchos sectores se mostraron en contra de la iniciativa, que cuenta con el aval del funcionario nacional y ex Ceo de la firma Mario Quintana. En muchos distritos se aprobaron ordenanzas limitando la actividad de estas cadenas, e incluso se presentó un proyecto a nivel provincial para frenar el desembarco. Luego que el bloque oficialismo bloquee el tratamiento, esta semana la oposición se unió, y logró el compromiso para tratar la iniciativa en la próxima sesión. De aprobarse, podría bloquearse definitivamente la intención de operar en la Provincia. Los farmacéuticos advierten que la llegada de Farmacity terminará con el modelo sanitario.

La iniciativa para frenar a la cadena la presentó el diputado provincial del Frente Renovador Lisandro Bonelli, y en diciembre fue bloqueado por el oficialismo. Ahora, el bloque massista logró el apoyo de todo el arco opositor para tratar el proyecto, que impide el desembarco de Farmacity en la provincia de Buenos Aires. Según se acordó, la iniciativa será tratada en la próxima sesión. El legislador sostuvo que la empresa multinacional “quiere meterse en la venta y distribución de medicamentos” sin tener profesionales de farmacia como establece la normativa existente. Al explicar el espíritu del texto, el legislador massista dejó en claro que “el recurso tiene nombre y apellido, se llama Mario Quintana, vicejefe de Gabinete de la Nación, y uno de los dueños de la cadena Farmacity, quien busca instalarlo en la provincia”. “Si ingresa Farmacity a nuestra provincia, el acceso a los medicamentos se hará más difícil para todos los vecinos. No podemos dejar en manos de sociedades

anónimas el acceso a los medicamentos de los bonaerenses”, alertó.

Desde el Frente Renovador indicaron que el proyecto tiene como objetivo aclarar los alcances de la Ley 10.606, que regula el funcionamiento de las farmacias de la provincia de Buenos Aires, donde establece que el artículo 14 debe ser taxativo, no enunciativo, por lo que todo aquel que no esté contemplado por dicho artículo, no podrá comercializar medicamentos. En igual tenor se pronunció el titular de la bancada, Rubén Esclaman. “Nuestro objetivo es proteger la actividad farmacéutica de la provincia de Buenos Aires, y para ello, trabajaremos para evitar que esta empresa multinacional comercialice todo tipo de medicamentos”, afirmó.

En diciembre del año pasado, el bloque oficialista trabó el tratamiento del proyecto, y la iniciativa fue girada a comisiones, para analizarse más adelante. Por primera vez, la gobernadora María Eugenia Vidal y su gobierno toman partido en esta situación, una mala noticia para las farmacias bonaerenses. No es la primera vez que un diputado o bloque provincia se interesa en la cuestión. En septiembre de este año, el diputado provincial Avelino Zurro (Frente para la Victoria) recordó que hace más de un año la Cámara de Diputados bonaerense demora el tratamiento de un proyecto de su autoría en el que expresa el rechazo y una profunda preocupación por la intención de instalar la cadena de farmacias Farmacity en territorio provincial. Ahora, en la próxima sesión, podría terminarse con esta problemática.

Canadá. Ex presidentes de la entidad que vigila a los farmacéuticos recibieron pagos cuestionables de compañía farmacéutica

(Former presidents of pharmacist watchdog received questionable payments from drug company) Ver en **Boletín Fármacos: Ética, Derecho y Ensayos Clínicos, bajo Litigación y Multas**

Jesse McLean

The Star, 18 de diciembre de 2017

<https://www.thestar.com/news/gta/2017/12/18/former-presidents-of-pharmacist-watchdog-received-questionable-payments-from-drug-company.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Colombia. Buen año en droguerías, de la mano de bebidas y golosinas. En medio de la caída del gasto, este canal de comercio sobresalió en ventas en el 2017.

El Tiempo, 4 de enero de 2018

<http://www.eltiempo.com/economia/sectores/negocios-de-droguerias-en-colombia-tuvieron-un-crecimiento-en-2017-167950>

El informe de la firma de análisis de mercados Nielsen indica que, aunque las ventas en volumen de las farmacias tradicionales -atendida por un droguista y con un mostrador entre el producto y el cliente- bajaron el 1,3% en volumen, en precio subieron el 8,5% y en valor (pesos) el 4,9%.

Entre tanto, las cadenas de autoservicio -como Locatel y Farmatodo, entre otras- crecieron el 9% en valor, el 2,8% en

volumen y 7% en precio. Además se ubicaron como el principal generador de crecimiento del canal droguerías durante el 2017.

Entre las líneas que más crecen en estas marcas de comercio al por menor están la confitería, con 20,1% y bebidas, con 6,4%.

El buen comportamiento de estos formatos también se debe a que el 38% de sus ventas son marcas premium y privilegian en los mostradores productos especializados e innovaciones.

A pesar de que su foco de negocio son los medicamentos por prescripción médica y no se conoce su participación sobre las ventas totales, el canal de las droguerías aprovecha la cercanía para agregar productos de tocador, maquillaje e incluso categorías como comidas preparadas y bebidas.

En efecto, del total de productos de venta sin fórmula (OTC), el 80% son productos para cuidados de bebés, medicamentos de venta libre y artículos para tocador.

De manera discriminada, en todo el canal droguerías, la línea de productos para bebés creció 10,5% el año pasado; la de medicamentos bajo venta libre, el 7%, y la de tocador, el 2,6%.

El restante 20% de esa cifra fueron líneas que no tenían nada que ver con su foco como confites, bebidas, ensaladas, bebidas lácteas, pasabocas, papelería y utensilios.

Del total de la canasta de productos para cuidado personal y hogar en Colombia, según agrega Nielsen, las droguerías canalizan el 27%; las grandes cadenas de supermercados, el 32%; los supermercados independientes, el 10%; las tiendas de barrio, el 29%, y otros formatos, el 2%.

Contienda por el precio

Nielsen dice que una conclusión ligera podría ser que la contienda en Colombia por el corazón y el bolsillo de los consumidores se desenvuelve y se sigue jugando en el terreno del precio.

“Sin embargo una observación más detenida y la integración a la fórmula de otros factores claves del consumo lleva a pensar que el campo de juego es mucho más amplio y que aspectos como la conveniencia, la proximidad, la innovación y el valor agregado en los productos son puntos valiosos que conquistar”, dice.

En su opinión, el fenómeno de crecimiento del formato de droguerías, aunque discreto frente a otros cambios del mercado, como otros, llegó para quedarse y no como una condición transitoria. “Las cadenas de droguerías de autoservicio están sumando además a su estrategia otras herramientas de conveniencia como plataformas de servicio a domicilio que ofrecen tiempos de entrega cada vez mejores, compras en línea, promoción en medicamentos con prescripción, horarios extendidos e, incluso, incorporando dinámicas propias de otros canales como las cadenas, que desarrollan campañas especiales de temporada (Día de la Madre, Día de la Mujer, Navidad o vacaciones”, afirma.

Cristian Arce, experto de Nielsen Colombia, añade que los fabricantes deben entender que el canal representa un nicho para

sus líneas premium, donde hay cabida para la innovación y el pensamiento disruptivo.

“Los demás canales, por su parte, deben aprovechar en mayor medida esta disposición de los consumidores a pagar más por productos con un valor diferencial”, asevera.

EE UU. GlaxoSmithKline obtiene un acuerdo de venta con CVS, distribuyendo Shingrix a miles de farmacias
(*GlaxoSmithKline scores retail deal with CVS, spreading Shingrix to thousands of pharmacies*) **Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso, bajo Industria y Mercado**

Eric Sagonowsky |

FiercePharma, 19 de marzo de 2018

<https://www.fiercepharma.com/vaccines/cvs-stocks-glaxosmithkline-s-shingrix-thousands-pharmacies>

Traducido por Salud y Fármacos

España. Aulas de salud: cuando la farmacia se hace escuela

Alberto Cornejo

El Global, 16 de febrero de 2018

<http://www.elglobal.net/suplementos-y-especiales/gestion-farmaceutica/aulas-de-salud-cuando-la-farmacia-se-hace-escuela-LB1416580>

Mucho se habla —y escribe— del papel que deben jugar las farmacias comunitarias, y los profesionales que en ellas ejercen, en la mejor educación sanitaria de la población. Según el informe “Valoración del Consejo Sanitario de las Oficinas de Farmacia” cada año, las farmacias ofrecen 182 millones de consejos sanitarios ajenos a la dispensación. Así, de cada tres pacientes que acuden a la oficina de farmacia, uno recibe únicamente asesoramiento profesional.

Este tipo de consejos suelen estar ligados al ámbito del mostrador. Sin embargo, hay titulares que llevan (positivamente) al extremo esta implicación por la mejor educación sanitaria de la población y convierten sus oficinas de farmacias en auténticas escuelas.

Las conocidas como “aulas de salud” empiezan a compartir espacios en algunas oficinas de farmacia junto a otras áreas tradicionales como puede ser la rebotica, el laboratorio de análisis o, también más novedosas, las zonas de atención personalizada (ZAP).

José Alba, titular de Farmacia Alba (Málaga) es uno de los pioneros en abrir las puertas de su establecimiento a la formación de la ciudadanía. Según relata a EG, su experiencia comienza hace 8 años, cuando organizó una charla sobre plantas medicinales en un instituto cercano a su farmacia. La iniciativa gustó tanto que no solo tuvo continuidad con otras actividades, sino que ahí decidió que aprovecharía la inminente reforma que preveía acometer en su oficina de farmacia para reservar una pequeña sala que le permitiese trasladar estas charlas a su propio establecimiento.

Desde entonces, Alba organiza charlas educativas a la población sin periodicidad fija, pero intenta celebrar alguna “cada dos

meses”. Las temáticas son variadas, pero siempre responden a los intereses de un determinado colectivo “como la tercera edad y las madres”, o según marque la actualidad —asuntos que saltan a la opinión pública y pueden generar preocupación— o patologías “de temporada”.

Las charlas que ofrece este farmacéutico malagueño en su botica no suelen extenderse “más de una hora” para facilitar la asistencia “y si se alarga más de este plazo es por la implicación de los propios pacientes y las preguntas que realizan”. En la difusión de estas actividades, más allá del propio anuncio en la farmacia y el ‘boca a boca’, también reciben la ayuda del centro de salud.

El objetivo de partida de su ‘aula de salud’ es que los ciudadanos asistentes puedan mejorar sus conocimientos sanitarios, pero tanto él en su condición de titular como sus empleados obtienen beneficios. En su caso, la fidelización de usuarios. “La finalidad para nosotros de estas charlas no son las ventas asociadas a la temática de la charla, sino la fidelización”, recuerda. Respecto al equipo de la farmacia (encargados de ofrecer estas formaciones con la respectiva especialización previa en la temática), Alba considera que les permite “sentirse más profesionales y motivarles”.

De Málaga a Valencia

A 600 kilómetros de distancia de la Farmacia Alba, en Sollana (Valencia) se localiza una historia parecida. En la Farmacia Nova de Ricardo Folgado.

El germen de la existencia de un Aula de Salud en esta botica tiene mucho que ver con la atracción de este profesional por la Docencia. Luego, las posibilidades de espacios que le permitía el local donde construiría la farmacia hizo el resto. “Desde el primer momento tuve claro que mi farmacia tenía que ser abierta a la sociedad y aprovechable por sus usuarios”, comenta a EG el protagonista.

Y se puso ‘manos a la obra’, nunca mejor dicho. Su Aula de Salud tiene una capacidad para 40 personas —que suele llenar— y Folgado tiene una máxima: “que siempre esté activa”. Es por ello que, amén de las actividades que él promueve, también ofrece este espacio “a cualquier asociación municipal o centro de salud que necesite utilizarla”. Siempre con una finalidad informativa mediante.

Folgado coincide con su compañero malagueño en que las madres suelen ser de las más interesadas en estas actividades, por lo que suelen ser habituales las charlas en torno a Pediatría. Para ello ha contado en alguna ocasión con la participación de profesionales de la Asociación Valenciana de Pediatría. En otras ocasiones, es el momento del año el que marca la temática con lo que Folgado denomina “charlas de temporada”.

Aunque este farmacéutico coincide en que el principal fin es “lanzar a la farmacia como centro de salud e información y ofrecer una formación seria”, no rehuye los también beneficios económicos que pueden derivarse de este espacio. “Si la charla tiene patrocinio, mejor. Pero si no lo tiene, la actividad sigue adelante”, comenta su titular.

Si Mahoma no va a la montaña...

Como se puede leer en la información principal, antes de que José Alba decidiese reservar un espacio en su oficina de farmacia para recibir a los ciudadanos y ofrecer de forma periódica charlas informativas sobre asuntos de salud, era él y su equipo quien se desplazaban a un instituto cercano a ofrecerlas. Y es que no es el primer caso en el que, en vez de recibir a los usuarios en la farmacia, son los farmacéuticos los que ‘salen’ de las paredes de su farmacia para ofrecer educación sanitaria en institutos, centros culturales y de Tercera Edad, colegios, etc... Ya se sabe que “si Mahoma no va a la montaña, la montaña va a Mahoma...”.

Especialmente importante es esta formación en los niños, cara a implicarles en la adopción de hábitos saludables desde estas etapas tempranas de la vida. Hay ejemplos, como los protagonizados por los propios profesionales que aparecen en este reportaje, en el que las Aulas de Salud de las farmacias reciben a niños acompañados por sus madres para ofrecerles formación —siempre amena y adaptada a sus conocimientos— sobre alimentación, higiene dental, etc. Pero, en otras ocasiones, son los farmacéuticos los que se desplazan a los centros escolares a ofrecer estas charlas informativas, bien por acuerdos particulares (en especial en municipios pequeños) o dentro de campañas promovidas por sus COF y Ayuntamientos.

Nota de los Editores de SyF: La información que se provea debe estar basada en la evidencia y no debe estar bajo la influencia de los intereses comerciales de la industria. Los farmacéuticos que quieran educar a la población tienen que vigilar que sus intereses comerciales no interfieran con el mensaje. Si las charlas están patrocinadas por la industria farmacéutica, es muy difícil que no se vea afectada por los intereses de la industria, en detrimento de la calidad de la información que se va a ofrecer a los asistentes.

Perú. El impacto del monopolio en el sector farmacias lo sufrirán los más pobres

Recio Bombaren

La Republica, 28 d enero de 2018

<http://larepublica.pe/economia/1176685-el-impacto-del-monopolio-en-el-sector-farmacias-lo-sufriran-los-mas-pobres>

Concentración. La reciente operación financiera que coloca a Inkafarma como la más grande cadena de farmacias en el país tendría múltiples incidencias, incluyendo la producción de fármacos genéricos. Los consumidores peruanos quedaron desprotegidos ante una posible alza de precios en la distribución comercial de medicinas.

En enero del 2008, dos cadenas de farmacias ofertaban las pastillas de Dislep, un comprimido para tratar el reflujo gástrico, a S/ 2,20 por unidad. Otras tres cadenas de farmacias lo vendían con precios entre S/2,40 (1US\$=S/3,26) y S/2,60. Curiosamente, a fines del mismo mes, las cinco cadenas de farmacia ofertaban la misma pastilla a S/2,60.

¿Qué sucedió? En el 2016 Indecopi detectó una de las más abusivas y mañosas prácticas mercantilistas: concertación de precios no solo con Dislep, sino también con 35 productos más, de los cuales 21 se vendían bajo receta médica.

Hoy, de esas cinco farmacias infractoras, Nortfarma continúa operando sola en la región Piura, mientras que las otras cuatro cadenas de farmacias ahora tienen un solo dueño a nivel

nacional: Inkafarma. La cadena de farmacias de InRetail, perteneciente al grupo Intercorp, tiene al menos el 83% de participación en el mercado de distribución de farmacéuticos. ¿Qué garantía que no se vuelvan a encarecer los medicamentos como sucedió contra los consumidores entre febrero del 2008 y marzo del 2009?

“Han diluido la figura de la concertación de precios. Pueden elevar sus precios sin que constituya una infracción al mercado. Por eso mismo es urgente una legislación para controlar los monopolios, la cual no existe en el Perú. Estoy impactado porque si algo afecta a la economía familiar son los precios de las medicinas, a la gente más pobre. De haber estado vigente la ley, una operación como esta no hubiera pasado fácilmente”, sostiene el congresista Jorge Del Castillo, quien justamente hace dos días publicó el anteproyecto de ley para la regulación de fusiones y adquisiciones, y que recién será debatido por los distintos actores.

Cartel y concentración

José Távara, profesor principal de Economía de la Pontificia Universidad Católica del Perú (PUCP), explica que desde que Indecopi sancionó a las cadenas de farmacias por concertar precios, estas iniciaron un extenso proceso de fusiones y adquisiciones que acaba de alcanzar su punto más alto con el dominio de Inkafarma, es decir, para evitar sanciones por concertación, se logró la concentración.

Este atentado contra la competitividad de la economía es alarmante si se tiene en cuenta que, según INEI, entre 2004 y 2010 más del 80% del gasto en medicinas de los hogares peruanos se realizaba en las farmacias (incluidas las boticas independientes). En 2018 especialistas advierten que la tendencia es similar.

“Es un crimen en el sentido literal porque si se suben los precios de los medicamentos y las personas pobres no pueden pagarlos, las personas se mueren. Alguien de clase media podría pagarlos, pero hay gente pobre que no puede pagar. Probablemente por ahora se cuiden de subir los precios, pero al final eso no es lo que ocurrirá”, dice Távara.

¿Las boticas de barrio?

Voceros de Intercorp refirieron que esta operación no concentra el mercado debido a que la suma de Inkafarma y Mifarma representa un total de 2.043 farmacias, es decir, el 18% de más de 11 mil farmacias existentes a nivel nacional que están, mayoritariamente, en manos de independientes.

Sin embargo, la repartición de las compras de medicinas a los laboratorios y distribuidoras demuestra todo lo contrario. Según la Digemid (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas), en 1998 las boticas independientes representaban el 86% de la venta total de los laboratorios, mientras que las cadenas farmacéuticas solo compraban el 14%. En el 2009, la repartición cambió radicalmente y las cadenas de farmacias representaban el 60% de las ventas de los laboratorios versus el 40% de las farmacias independientes.

“Las boticas independientes cada vez son menos porque una farmacia de un barrio solo compra cantidades suficientes para abastecer su farmacia, mientras que las cadenas, por economía de

escala, obtienen mejores precios y pueden tener mejores márgenes. Si quieren poner el precio mucho más bajo, lo pueden hacer y desaparecer al competidor. Las boticas de barrio subsisten porque están en los lugares donde no hay cadenas. En la medida que las cadenas sigan creciendo, las independientes van a desaparecer”, dice Javier Llamaza, decano del Colegio Químico Farmacéutico de Lima.

Impacto en el trabajo

Ante la consolidación de un solo grupo de grandes farmacias, los profesionales de la química farmacéutica tendrían un campo laboral limitado, lo cual también podría influir el rango salarial y los derechos laborales.

“La oferta laboral para farmacéuticos disminuye porque solo habría una gran cadena que podría colocar reglas que no necesariamente van a ser ventajosas. Por ejemplo, en Trujillo, los trabajadores quisieron sindicalizarse y lo que hicieron fue despedirlos. Nosotros sacamos un comunicado alertando sobre este comportamiento”, recuerda Llamaza.

Aparece un monopsonio

Otra arista interesante tras la última operación de concentración es la relación entre las cadenas de farmacias y los laboratorios.

José Távara explica que al haber una gran cadena de farmacias que compre medicina a los laboratorios, existe la posibilidad de que se genere una colusión vertical en contra de los consumidores, es decir, un acuerdo similar al de una concertación para restringir la distribución de ciertos productos.

“Las farmacias de la gran cadena pueden establecer acuerdos con los laboratorios para no difundir el uso de genéricos o de medicamentos más baratos. Esto puede convertirse en una especie de colusión vertical para frenar el uso de medicamentos que estén al alcance de las familias peruanas y ofertar solamente los productos caros de los laboratorios. Ahora ya no existe competencia”, advierte Távara.

Javier Llamaza advierte de otro problema. Muchas de las farmacias crearon sus propias marcas de medicinas básicas como Ibuprofeno, Paracetamol, entre otras, las cuales eran producidas en laboratorios nacionales. Con un solo comprador, las reglas de juego cambian. “Esto es un punto negativo para la industrialización. Ahora existe una sola gran cadena de boticas y los laboratorios tienen un solo comprador (monopsonio). Muchas podrían quedarse fuera del mercado.

Más datos

La Comisión de Protección al Consumidor del Congreso anunció que realizará una sesión de urgencia con Indecopi y los actores involucrados en la fusión.

Aunque InRetail, subsidiaria de Intercorp, no era dueña de Inkafarma cuando se concertaron precios, asumió la sanción económica y no apeló al igual que las demás cadenas.

Perú es el único país de la región que no tiene una ley para regular las concentraciones y fusiones empresariales.

Hay un problema constitucional

Humberto Campodónico, economista y ex presidente de Petroperú, advierte que este problema solo revela la necesidad de la revisión del capítulo económico de la Constitución Política de 1993.

“El artículo 61 dice que solo se debe combatir el abuso de posiciones dominantes o monopólicas, por lo tanto, se permite la posición de dominio, pero no permite el abuso de la posición de dominio. Eso es una limitación enorme. En otros países, como EE UU, la legislación es diferente y no se permite llegar a una posición de dominio para que no abuses”, advierte Campodónico.

“Este es un gobierno que impulsa los negocios y no la salud de la gente. Tenemos una ley para defender la salud, pero no hay una verdadera protección al consumidor. Sin embargo, como no tenemos ley para controlar concentraciones, el Estado no se pronuncia”, sentencia Campodónico.

“En las farmacias privadas se encuentran medicamentos de marca porque son más rentables y no hay genéricos. Ahora existe un riesgo mayor”.

Utilización

Lanzan una píldora digital que envía a los médicos datos de sus pacientes

El Clarín, 14 de noviembre de 2017

https://www.clarin.com/sociedad/lanzan-pildora-digital-envia-medicos-datos-pacientes_0_Syo57eKyf.html

Por primera vez, la FDA aprobó una píldora digital, un medicamento incrustado con un sensor que les puede decir a los médicos, si los pacientes toman sus medicamentos y cuándo lo hacen.

La aprobación, anunciada el lunes pasado, marca un avance significativo en el campo creciente de los dispositivos digitales diseñados para monitorear la ingesta de medicamentos y para abordar el problema costoso y permanente que significa que millones de pacientes no tomen los medicamentos tal como se los prescriben.

Los expertos estiman que la denominada no adherencia o incumplimiento de la ingesta de la medicación cuesta aproximadamente US\$100.000 millones al año, mucho de esto sucede porque los pacientes se enferman más y necesitan tratamiento o internación adicional.

“Cuando los pacientes no cumplen con el estilo de vida o los medicamentos que se les prescriben, existen consecuencias realmente sustantivas que son malas para el paciente y muy costosas”, dijo el doctor William Shrank, director médico ejecutivo de la división de planes de salud en el Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh.

Ameet Sarpatwari, un instructor en medicina de la Escuela de Medicina de Harvard, dijo que la píldora digital “tiene el potencial de mejorar la salud pública”, especialmente para los pacientes que desean tomar su medicación pero se olvidan.

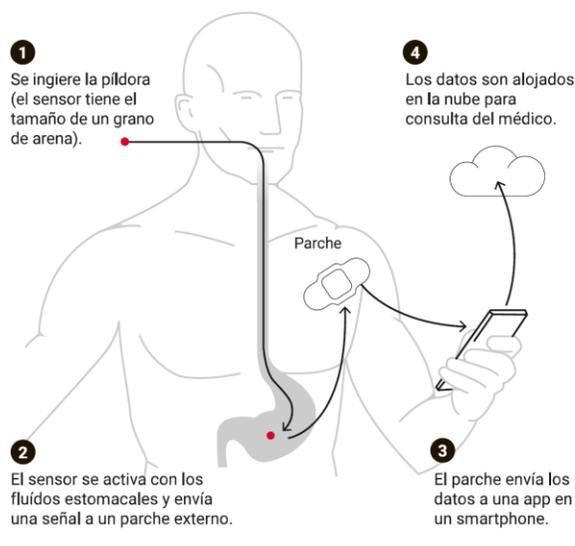
Aunque, agregó, “si se utiliza incorrectamente, podría fomentar más la desconfianza en lugar de la confianza”.

Los pacientes que deciden tomar la medicación digital, una versión del antipsicótico Abilify, pueden firmar consentimientos informados que permitan que sus médicos y hasta otras cuatro personas más, incluyendo sus familiares, reciban datos electrónicos que muestren la fecha y la hora en que se ingieren las píldoras.

Una aplicación para smartphone les permitirá bloquear a los receptores en cualquier momento que cambien de idea. Aunque voluntaria, es probable que la tecnología todavía detone preguntas acerca de la privacidad y sobre si los pacientes podrán sentir presión para tomar la mediación en una forma que sus médicos lo pueden monitorear.

Un avance para la salud

Una píldora que contiene un sensor envía datos a los médicos.



Casos de uso



CLARIN

El Dr. Peter Kramer, psiquiatra y autor de “Escuchando al Prozac”, planteó sus preocupaciones acerca de “envasar un medicamento con un delator”. Mientras que es ético para “un paciente totalmente competente que desea atarse al mástil”, afirmó, “el fármaco digital’ suena a una herramienta potencialmente coercitiva”. Otras compañías están desarrollando tecnologías de medicamentos digitales, incluyendo un sensor que puede ser ingerido y tecnología de reconocimiento visual capaz de confirmar si un paciente ha colocado una píldora sobre la lengua y, acto seguido, la ha tragado.

No todos necesitarán una autorización reglamentaria, y algunos ya están en uso o a prueba en pacientes con problemas del corazón, accidente cerebrovascular, VIH, diabetes y otras enfermedades.

Ya que las herramientas digitales requieren esfuerzo, como el uso de una aplicación o el uso de un parche, algunos expertos dijeron que podría ser mejor recibido por las personas mayores que desean recordar tomar sus píldoras y por las personas que toman series finitas de medicamentos, especialmente para enfermedades como la tuberculosis, en las cuales los enfermeros a menudo observan que los pacientes toman la medicina.

La tecnología podría ser utilizada potencialmente para monitorear si los pacientes postquirúrgicos tomaron demasiada medicación opiácea o los participantes en los estudios clínicos tomaron correctamente los fármacos en estudio.

Las aseguradoras podrían eventualmente dar incentivos a los pacientes para utilizarlas, como descuentos en los copagos, afirmó el Dr. Eric Topol, director del Instituto de Ciencia Translacional Scripps, y agregó que los temas éticos podrían surgir si la tecnología fuera "tan incentivada que fuera casi una coerción".

Otro uso controvertido podría requerir medicamentos digitales como una libertad condicional o dar de alta a pacientes asignados a instituciones psiquiátricas.

Nota de Salud y Fármacos: No se ha demostrado que mejore la adherencia. Un paciente que participó en los ensayos clínicos dijo que el parche adhesivo era incomodo y que no lo utilizaría. El parche hay que cambiarlo cada semana.

EE UU. Asilos de ancianos abusan del uso de drogas para controlar a residentes

Human Rights Watch, 5 de febrero de 2017

<https://www.hrw.org/es/news/2018/02/05/eeuu-asilos-de-ancianos-abusan-del-uso-de-drogas-para-controlar-residentes>

Los asilos de ancianos en EE UU dan habitualmente antipsicóticos a los residentes con demencia para controlar su comportamiento, a pesar de los reglamentos sobre el uso indebido de medicamentos como "restricciones químicas", dijo Human Rights Watch en un informe y video lanzados hoy. Esta práctica abusiva continúa siendo generalizada a pesar de que el uso de antipsicóticos en las personas mayores con demencia se asocia con un riesgo que casi duplica las posibilidades de muerte.

El informe de 157 páginas, "They Want Docile": How Nursing Homes in the United States Overmedicate People with Dementia" ("Los quieren dóciles": Cómo los asilos de ancianos en EE UU sobremedican a las personas con demencia"), estima que todas las semanas en asilos de EE UU más de 179.000 personas, en su mayoría ancianos y pacientes con demencia, reciben medicamentos antipsicóticos sin un diagnóstico apropiado. Los centros utilizan estas drogas a menudo sin obtener o siquiera solicitar el consentimiento informado de los residentes o sus familiares.

"Las personas con demencia a menudo son sedadas con el fin de facilitar las labores del personal de enfermería que tiene exceso de trabajo, y el gobierno hace poco para proteger a los residentes vulnerables de tal abuso", dijo Hannah Flamm, becaria de la Facultad de Derecho de NYU en Human Rights Watch. "Con mucha frecuencia, el personal justifica el uso de medicamentos antipsicóticos en personas con demencia porque interpretan expresiones urgentes de dolor o angustia como un comportamiento perturbador que debe ser suprimido".

El uso de medicamentos antipsicóticos como "restricción química", para comodidad del personal o para disciplinar a los residentes, viola las regulaciones federales y puede constituir un trato cruel, inhumano o degradante según las leyes internacionales de derechos humanos. Sin embargo, incluso cuando las casas de ancianos infringen estas reglas, rara vez se les castiga.

El informe está basado en visitas de investigadores de Human Rights Watch a más de 100 residencias de ancianos en seis estados y más de 300 entrevistas a personas que viven en estos centros, sus familias, personal, expertos en atención a largo plazo y discapacidad, funcionarios gubernamentales y activistas.

Alrededor de 1,1 millones de personas de 65 años y más vivían en 15.600 centros de cuidados en EE UU en 2017. Medicaid, el principal programa de seguro público de salud en el país para personas de bajos ingresos, administrado conjuntamente por el gobierno federal y los estados, es el principal contribuyente de los asilos para cuidados a largo plazo.

Los fármacos antipsicóticos se desarrollaron originalmente para tratar problemas psiquiátricos como la esquizofrenia. La FDA, por sus siglas en inglés requiere que los fabricantes incluyan en las etiquetas de los medicamentos antipsicóticos la advertencia más severa "en caja negra" sobre los riesgos que representan para las personas con demencia. La FDA nunca ha aprobado los medicamentos antipsicóticos como seguros y efectivos para el tratamiento de los síntomas de la demencia.

Los reglamentos federales también prohíben el uso de medicamentos sin indicaciones adecuadas de uso o monitoreo apropiado y la administración de Obama planeó fortalecer las regulaciones en torno al mensaje "según sea necesario" que da pie a un uso discrecional. Sin embargo, en noviembre de 2017, los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid anunciaron una moratoria sobre esta y otras regulaciones para hacer más estrictos los requisitos reglamentarios.

El Congreso y varias agencias gubernamentales han reconocido desde hace tiempo que la administración excesiva de estos medicamentos es un problema importante. Si bien el porcentaje de residentes que reciben las drogas ha disminuido, su uso sigue siendo desenfrenado. A nivel nacional, alrededor del 16% de las personas en centros de cuidados reciben estos tipos de medicamentos sin un diagnóstico adecuado. En cientos de residencias, más del 30% de los residentes reciben las drogas de esta manera. Como dijo el director de enfermería de una residencia a Human Rights Watch, "los antipsicóticos son una actividad recurrente".

Los residentes de los centros de cuidados y sus familias describieron las terribles consecuencias como el miedo, la sedación y la frustración. Una mujer de 62 años que dijo que le estaban administrando Seroquel sin su conocimiento o consentimiento en una residencia de ancianos en Texas, aseguró: “[Te] noquea. Es una droga potente y poderosa. Duermo todo el tiempo. Tengo que preguntar a la gente qué día es hoy”. La hija de una mujer de 75 años relató que cuando una residencia de ancianos en Kansas empezó a administrarle a su madre un medicamento antipsicótico, ella “simplemente se quedaba allí sentada, sin personalidad, como un zombie”.

El uso de fármacos antipsicóticos sin el consentimiento de la persona o su representante autodesignado es común, descubrió Human Rights Watch. Las regulaciones federales requieren que los centros de cuidados informen a los residentes sobre las opciones de tratamiento y otorguen a los residentes el derecho a rechazar el tratamiento. Algunas leyes estatales requieren el consentimiento informado para estos medicamentos. Sin embargo, el personal de muchos centros admitió abiertamente que ni siquiera intentan cumplir con estos requisitos.

Un exadministrador de una casa de convalecencia en Kansas dijo: “El centro generalmente obtiene un consentimiento informado de la siguiente manera: te llaman [al representante en materia de cuidados de salud]. Dicen: ‘a tu madre le pasa X, Y o Z. Esto le va a ayudar’. ¿La advertencia en el recuadro negro? ‘Mejor no lea eso’”.

El gobierno de EE UU no está haciendo que los asilos de ancianos respondan por el maltrato a los residentes a través del uso inapropiado de medicamentos antipsicóticos, señaló Human Rights Watch, a pesar de las fuertes regulaciones que existen en papel.

La Ley de Reforma de Residencias de Ancianos de 1987 estableció sólidas protecciones legales de los derechos de las personas en hogares de ancianos, Human Rights Watch descubrió que las reglamentaciones relativas a los fármacos antipsicóticos se implementan con poca fuerza. Los datos de CMS muestran que los inspectores del gobierno habían emitido 7.039 citaciones a centros de cuidados para ancianos por infracciones relacionadas con medicamentos antipsicóticos entre 2014 y mediados de 2017. Dado que el 97% de estas citaciones fueron consideradas como no causantes de “daños reales”, no ameritaron sanciones financieras obligatorias, el principal medio coercitivo para hacer cumplir las reglas. Como era de esperar, Human Rights Watch también encontró que tales citaciones no cambiaban el uso de medicamentos antipsicóticos en esos hogares.

Algunos centros de cuidados para ancianos han reducido significativamente el uso de medicamentos antipsicóticos, según descubrió Human Rights Watch, al revisar cuidadosamente las necesidades de los residentes. En retrospectiva, el personal de estas residencias concluyó que los medicamentos se habían usado demasiado. Un director de enfermería en Kansas dijo: “Esto solía ser como un pabellón de la muerte (...) La mitad de nuestros residentes tomaban antipsicóticos”.

CMS y sus contrapartes estatales deben reforzar su aplicación de las regulaciones federales con respecto a los medicamentos

antipsicóticos. Se debe informar a los residentes y sus familias que tienen derecho a que se les informe sobre sus alternativas de tratamiento y su derecho a rechazarlas. El gobierno debería asegurarse de que los hogares de ancianos empleen a suficiente personal para proporcionar la atención adecuada.

“El gobierno de EE UU paga a los hogares de ancianos decenas de miles de millones de dólares por año para brindar cuidados y apoyo adecuados a las personas que viven en sus instalaciones”, dijo Flamm. “Los funcionarios tienen el deber de garantizar que estas personas, a menudo vulnerables, sean protegidas y no abusadas”.

Nota: El informe completo en inglés se puede obtener en el enlace que aparece en el encabezado.

España. El 20% de tratamientos prescritos no salen de la farmacia

El Global, 11 de febrero de 2018

http://www.elglobal.net/newsletters/gaceta-medica/el-20-de-tratamientos-prescritos-no-salen-de-la-farmacia-GX1404800#pk_campaign=Newsletter%3A+El+Global+Express+Domingo%2FEI+Global+Express&pk_kwd=El+20%25+de+tratamientos+prescritos+no+salen+de+la+farmacia

Un estudio del Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria (Idiap) Jordi Gol, el Instituto de Investigación Sant Joan de Déu (IRSJD) y del Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (Ciberesp) sobre la no iniciación del tratamiento farmacológico (initial medication non adherence, IMNA), demuestra que un 17,6% de los medicamentos que se recetan por primera vez no se van a recoger a la farmacia durante el primer mes.

La no iniciación del tratamiento farmacológico describe la situación en que un medicamento ha sido prescrito por primera vez y no se ha ido a recoger en la farmacia durante el primer mes. La detección de cuáles son los medicamentos con una mayor no iniciación es importante para la creación de estrategias que permitan disminuir este comportamiento.

Para María Rubio, del IDIAP Jordi Gol e investigadora principal del proyecto del IRSJD, “el estudio nos aporta una visión detallada de un fenómeno hasta ahora desconocido en Cataluña. Con este estudio podemos conocer la prevalencia y los factores relacionados con la no iniciación, información que nos permitirá diseñar estrategias para minimizar este fenómeno.

El estudio, realizado sobre 1,6 millones de pacientes y con 2,9 millones de recetas, determina que la no iniciación es más elevada en medicamentos de tipo analgésico, con un 22,6%, y, en cambio, se observa menos en fármacos para la hipertensión o la insuficiencia cardíaca. Pero la no iniciación de los tratamientos para estas patologías podría tener una repercusión clínica grave sobre el paciente y un incremento de los costes sanitarios. El estudio también demuestra que la mayoría de los pacientes toman la decisión de seguir el tratamiento que inician en el primer mes.

Del mismo modo se observa que pasados los tres meses, la no iniciación se reduce únicamente en los tratamientos crónicos, pero se mantiene alta en los tratamientos sintomáticos.

Los investigadores del proyecto resaltan que “se detecta una mayor no iniciación en pacientes jóvenes y en los atendidos por médicos residentes o sustitutos del médico habitual” y es por eso que remarcan que” hay que fortalecer la confianza del paciente en los médicos residentes y que hay que motivar la gente joven a iniciar la medicación necesaria”.

El estudio —en que también han participado investigadores de la Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud de las universidades de Barcelona, Sydney,

Zaragoza y Málaga— se ha realizado en Cataluña entre julio de 2013 y junio de 2014 y ha extraído los datos del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP), creado en 2010 por iniciativa del ICS y del IDIAP Jordi Gol.

El sudeste de Asia es un "punto clave" para el abuso de antibióticos, dice un funcionario de la FAO (*Southeast Asia a 'hotspot' for antibiotic abuse, FAO official says*)

Amy Sawitta Lefevre

Reuter, 31 de enero de 2018

https://www.reuters.com/article/us-health-antibiotics/southeast-asia-a-hotspot-for-antibiotic-abuse-fao-official-says-idUSKBN1FK0OR?feedType=nl&feedName=healthNews&utm_source=Sailthru&utm_medium=email&utm_campaign=US%20Health%20Report%20-%20Segment%20B%202018-01-31&utm_term=US%20Health%20Report%20-%20Segment%20B

Traducido por Salud y Fármacos

El uso excesivo y maluso de antibióticos en los alimentos abunda en el sudeste asiático, dijo el miércoles un funcionario de la Organización de Alimentos y Agricultura (FAO), advirtiendo sobre riesgos graves para las personas y los animales a medida que las infecciones bacterianas se vuelven más resistentes a los tratamientos.

El funcionario de la FAO emitió la advertencia en el marco de una reunión internacional en Bangkok centrada en la resistencia a los antimicrobianos (AMR).

El Jefe de Servicios Veterinarios de la FAO, Juan Lubroth, dijo a Reuters en Bangkok que la amenaza de resistencia a los antimicrobianos (AMR) era mayor en las megaciudades de Asia, donde había un alto crecimiento demográfico y una intensa producción agrícola y de la industria de los alimentos.

"Aquí en el sudeste de Asia (...) lo consideraríamos un punto crítico por el crecimiento de la población, la dinámica de la urbanización y la producción de alimentos", dijo Lubroth a Reuters.

Un informe publicado el lunes por la OMS dijo que un nuevo sistema de monitoreo mundial había encontrado que, entre 500.000 personas con presuntas infecciones bacterianas en 22 países, había una elevada presencia de resistencia a los antibióticos.

"Algunas de las infecciones más comunes, y potencialmente más peligrosas, del mundo están demostrando ser resistentes a los antibióticos", dijo Marc Sprenger, director de la Secretaría de Resistencia Antimicrobiana de la OMS, en un comunicado.

Un informe de 2016 del economista Jim O'Neill, que había encargado el gobierno británico, proyecta pérdidas de US\$100 billones en 2050 si no se hace nada para revertir la tendencia, y estima la AMR causará 10 millones de muertes en los próximos 35 años.

"El 90% de esas muertes serían en el mundo en desarrollo, y eso es aterrador", dijo Lubroth.

Dijo que la FAO aboga por educar a los agricultores sobre los peligros del uso de antibióticos para promover el crecimiento de los animales, y una aplicación más estricta de las normas que rigen la producción de alimentos.

"No se trata solo de tener las normas en blanco y negro, sino de que se apliquen".