

# **Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia y Uso Adecuado de Medicamentos***

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

Publicado por  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 18, número 4, noviembre 2015**



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

#### Editores

Núria Homedes Beguer, EE.UU.  
Antonio Ugalde, EE.UU.

#### Asesores en Farmacología

Rogelio A. Fernández Argüelles, México  
Mariano Madurga, España

#### Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

#### Asesor en Prescripción y Utilización

Juan Gervás, España

#### Corresponsales

Duilio Fuentes, Perú  
Eduardo Hernández, México  
Rafaela Sierra, Centro América

#### Equipo de Traductores

Antonio Alfau, EE.UU.  
Núria Homedes, EE.UU.  
Enrique Muñoz Soler, España  
Anton Pujol, España  
Omar de Santi, Argentina  
Antonio Ugalde, EE.UU.  
Anne Laurence Ugalde Pussier, España

#### Webmaster

People Walking

#### Editores Asociados

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil  
Albin Chaves, Costa Rica  
Hernán Collado, Costa Rica  
José Ruben de Alcantara Bonfim, Brasil  
Francisco Debesa García, Cuba  
Anahí Dresser, México  
José Humberto Duque, Colombia  
Albert Figueras, España  
Sergio Gonorazky, Argentina  
Eduardo Hernández, México  
Luis Justo, Argentina  
Óscar Lanza, Bolivia  
René Leyva, México  
Benito Marchand, Nicaragua  
Gabriela Minaya, Perú  
Aída Rey Álvarez, Uruguay  
Bernardo Santos, España  
Bruno Schlemper Junior, Brasil  
Federico Tobar, Argentina  
Francisco Rossi, Colombia

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

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

# Índice

## Farmacovigilancia y Uso Adecuado de Medicamentos 2015; 18 (4)

---

### Investigaciones

Reduciendo la polimedicación. Una aproximación lógica. <i>Therapeutics Letter</i> , 2014; 90	1
Las limitaciones y riesgos potenciales de usar variables subrogadas <i>Therapeutics Letter</i> 2014 (92)	4
Hipertrofia benigna de próstata: lo esencial sobre el tratamiento de primera línea <i>Revue Prescrire</i> , actualización febrero 2015	6
Incontinencia urinaria de origen medicamentoso <i>Rev. Prescrire</i> 2015;35(378):271-274	8
¿Están justificadas las afirmaciones sobre la eficacia de los nuevos fármacos para la vejiga hiperactiva? <i>Therapeutics Letter</i> , 2015 (93)	11
Estudios arrojan dudas sobre los beneficios de elevar el colesterol HDL o “bueno” <i>Worst Pills Best Pills</i> mayo de 2015	14
Neurolépticos llamados atípicos en los pacientes de edad: insuficiencia renal aguda <i>Rev. Prescrire</i> 2015;35(380): 430	15
Altas dosis de estatinas frente a dosis convencionales en la enfermedad coronaria estable <i>Therapeutics Letter</i> , 2012; 87	16
Los daños demostrados y asociados a las estatinas <i>Therapeutics Letter</i> , 2014;89	18
Doble antiagregación: ¿beneficiosa o dañina? <i>Therapeutics Letter</i> , 2015; 94	21

### Solicitud y retiros del mercado

Advertencia de la FDA sobre la prescripción de gotas óticas para el dolor de oídos <i>Worst Pills, Best Pills</i> , julio 2015	23
Ketoconazol. Public Citizen solicita a la FDA la retirada de fármaco antifúngico oral <i>Worst Pills Best Pills</i> julio de 2015	24

### Cambios al etiquetado/ficha técnica

Canaflozina. La FDA revisa la etiqueta del medicamento para diabetes canagliflozina (Invokana, Invokamet) para incluir actualizaciones sobre el riesgo de fracturas óseas y nueva información sobre la disminución de la densidad mineral ósea	24
Clozapina. La FDA modifica el monitoreo de la neutropenia asociada con clozapina, un medicamento para la esquizofrenia; aprueba el nuevo programa REMS compartido para todos los medicamentos con clozapina	25
Mebutato de ingenol. La FDA advierte sobre los eventos adversos severos por la aplicación del gel Picato (mebutato de ingenol) para una afección de la piel; requiere cambios en la etiqueta	26
Mirabegrón (Betmiga). Nuevas recomendaciones sobre el riesgo del aumento de la presión arterial La FDA advierte del riesgo de sufrir daños hepáticos graves con los tratamientos de Viekira Pak y Technivie contra la hepatitis C	26

### Reacciones Adversas e Interacciones

Canadá emite advertencias sobre fármacos contra el Alzheimer <i>Worst Pills Best Pills Newsletter</i> artículo de junio de 2015	27
Agomelatina con o sin cartilla para los pacientes: a descartar <i>La Revue Prescrire</i> 2015;35(381):502	28
Ambroxol, bromhexina: reacciones cutáneas graves <i>La Revue Prescrire</i> 2015; 35(381):503	29
Bupropion + Naltrexona (Mysimba). Demasiado riesgo para perder algunos kilos <i>Rev Prescrire</i> , 2015;35 (380):406-412	29
Vinculan uso de antidepresivos en el embarazo con defectos congénitos en bebés	30

## **Precauciones**

La FDA advierte sobre la confusión en la dosis y errores en la medicación con el antibiótico Avycaz (ceftazidima y avibactam)	31
La FDA está evaluando los riesgos del uso del medicamento para el dolor tramadol en niños de 17 años de edad y menos	31
Más evidencia del peligro de los suplementos dietéticos: falta de calidad <i>Worst Pills Best Pills Newsletter</i> artículo de junio de 2015	32
Alternativas “completamente naturales” para la disfunción eréctil: una propuesta riesgosa	33
Algunos suplementos dietéticos importados y productos medicinales de venta libre pueden hacerle daño	34

## **Prescripción**

Eficacia y seguridad de una formulación de paliperidona palmitato para tres meses vs placebo para prevención de recaídas en la esquizofrenia. Un ensayo clínico aleatorizado	35
Advertencia de la FDA sobre la prescripción de gotas óticas para el dolor de oídos <i>Worst Pills, Best Pills</i> , julio 2015	36

## **Farmacia**

Argentina. Informe especial: crece la preocupación por la mala distribución de farmacias en el interior del país	37
Argentina. Cadena de farmacias versus mostradores de barrio: la guerra por el mercado de medicamentos	37
Chile. ISP cursa prohibición de funcionamiento a 47 farmacias en lo que va del año en la RM	38
Chile. Sernac denuncia a farmacias por no informar sobre precios de medicamentos en sucursales	39
Costa Rica. CCSS cambia de estrategia en sus farmacias para que pacientes tomen sus medicamentos	39
Costa Rica. Sector farmacéutico aumenta ventas y continúa inversiones	39
Ecuador. Pacientes del sistema público de salud podrán retirar medicamentos en farmacias privadas	40
El Salvador: Las farmacias ya no venden antibióticos inyectables sin receta, según la DNM	40
España. Competencia sugiere, una vez más, 'tumbar' el modelo farmacéutico regulado español	41
España. La botica debe sacar 'tarjeta amarilla' a las reacciones adversas	41
España. Al que menos del 3% de las farmacias de España hará venta on line de medicamentos	42
Italia continúa con la liberación de su modelo farmacéutico aunque con reparos	42
Mexicanos se quedan con la antigua Farmasanitas	43

## **Otros Temas**

AEMPS. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Segunda Edición: 2015	43
India tiene que ayudar a solucionar el problema global de sobreutilización de antibióticos	44
WHO. WHO pharmacovigilance indicators A practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems. Ginebra: WHO 2015.	44

<b>Otros Boletines de Interés</b>	44
-----------------------------------	----

---

## Investigaciones

### Reduciendo la polimedición. Una aproximación lógica. (*Reducing polypharmacy: A logical approach*)

*Therapeutics Letter*, 2014; 90

<http://www.ti.ubc.ca/letter90>

Traducido por Juan Erviti

La polimedición es el uso de múltiples fármacos por un paciente. Está creciendo rápidamente a nivel mundial y supone un reto cada vez mayor para pacientes, familiares y cuidadores [1, 2]. Entre 1998 y 2008, los ancianos canadienses que tomaban más de cinco medicamentos se duplicó, pasando del 13% al 27-30% [3-5]. Un paciente que tomara más de 10 medicamentos era algo anormal. Ahora este es el caso del 4% de los habitantes de British Columbia con edad superior a 85 años y el 31% de esta población toma, al menos, cinco fármacos. Estas proporciones aún son mayores en el tratamiento a largo plazo. Pueden consultarse los gráficos en el sitio web de Therapeutics Initiative.

British Columbia tiene el coste per cápita de medicamentos más bajo de Canadá, un 27% inferior a la media, debido, en parte, a una menor polimedición [6]. La diferencia se estima en unos 341 millones de dólares/año en 2013. Sin embargo, los datos actuales sugieren que todavía hay un amplio margen de mejora [7,8].

La abundante prescripción de medicamentos se debe en parte al envejecimiento de la población, pero también a la promoción agresiva y a la aplicación de Guías Clínicas a pacientes crónicos que no consideran la complejidad de la multi-morbilidad [9]. Esto tiene una consecuencia económica, puede empeorar la salud y, a menudo, no está basado en evidencia científica de calidad [10-14]. Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) fundamentalmente estudian poblaciones ideales y no pueden detectar de forma fiable los efectos adversos menos frecuentes o los producidos a largo plazo, por lo que infravaloran la incidencia de efectos adversos [15].

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) potencialmente graves o incluso amenazantes para la vida no siempre se tienen en consideración en la prescripción rutinaria. Las RAM aumentan con la edad y con el número de fármacos prescritos. Muchas de ellas no se notifican, ni siquiera en el Servicio de Urgencias [16,17] y la retroalimentación de la información al prescriptor puede ser ineficaz. Los regímenes complejos de medicación hacen más difícil la prevención de las RAM agudas, evaluar las interacciones potenciales y reconocer la toxicidad medicamentosa sutil crónica en las consultas con el paciente y, mucho menos, que el paciente las identifique estando en su casa.

Hay quien defiende la creación de grupos multidisciplinares e incluso la hospitalización para abordar este reto [18, 19]. Una revisión Cochrane sobre intervenciones en residencias de ancianos no encontró beneficios para la práctica clínica [20], mientras que en otra revisión sobre personas >65 años concluyó que, al menos, se puede reducir la prescripción inapropiada y las RAM [21]. Al utilizar un enfoque sencillo basado en el empleo de un algoritmo, un experto geriatra israelí obtuvo una reducción del 58% en la polimedición en pacientes ancianos, con una reducción media de 4,4 fármacos por paciente [22]. En Australia se ha promovido un enfoque similar [23].

La prescripción racional requiere contención y sabiduría al iniciar una terapia crónica, pero también un cambio fundamental en nuestra filosofía de los cuidados médicos. Los regímenes complejos de medicación deberían ser cuestionados de forma rutinaria y debería favorecerse la simplificación siempre que contribuya a la mejora de la salud. Este número describe siete pasos que los médicos, farmacéuticos, enfermeras, pacientes y familiares pueden emplear para hacerse expertos en “deprescripción”.

#### 1. Re-evalúe los objetivos del tratamiento.

La “medicina basada en guías” dirige gran parte de la prescripción actual pero, a menudo, la elaboración de las guías se hace en base a variables intermedias (ej: HbA<sub>1c</sub>, densidad ósea, presión arterial) [24]. Esto puede tener una relación escasa o nula con los valores e intereses del paciente. Por ejemplo, cuando la calidad de vida está muy por encima de la longevidad, el uso de fármacos dirigidos a prevenir la muerte puede ser irracional. Inversamente, cuando la supervivencia es el valor supremo, los fármacos que incrementan la mortalidad son inapropiados (ej: antipsicóticos en ancianos con demencia). Un buen punto de partida es reevaluar los objetivos del tratamiento.

Los tratamientos sintomáticos deberían pasar un test de sentido común: ¿los beneficios de este medicamento compensan significativamente los daños ocasionados? Los fármacos que reducen la puntuación en una escala de síntomas en una población determinada sólo merecen la pena para un individuo concreto si el fármaco mejora la calidad de vida de esta persona. Si esto no puede demostrarse a corto plazo, no tiene sentido seguir con el tratamiento [25-27]. Dado que todos los medicamentos ocasionan problemas significativos para ciertas personas, especialmente los ancianos frágiles, los beneficios en la reducción de síntomas deberían compensar claramente los daños asociados a su uso.

Los tratamientos preventivos también merecen una re-evaluación. Ante la situación de que múltiples enfermedades degenerativas pudieran reducir la longevidad, ¿las estrategias preventivas son relevantes? [28] La disminución de la calidad de vida, las RAM graves o los elevados costes pueden contrapesar la baja probabilidad de obtener un beneficio. Debemos explicar claramente al paciente o a su tutor cuáles son los objetivos de la prevención y justificar que tengan sentido [29].

#### 2. Valore las diferencias de riesgo absoluto.

La mayor parte de los medicamentos presentan beneficios discretos que se estiman a partir de los resultados de ECAs en poblaciones que pueden no representar al paciente típico. La utilización de datos realistas en términos de reducción de riesgo absoluto (RRA) o incremento del riesgo absoluto (IRA), así como el número necesario de pacientes a tratar para producir beneficio, daño o beneficio neto (NNT/NNH/NTB) puede ayudar a reducir la ansiedad del médico (o del paciente) que podría generar la deprescripción. Para las medidas preventivas, la

mayor parte de los NNT son elevados: >10 a >cientos durante un periodo de años. Salvo raras excepciones (ej, asociación de antiagregantes en las fases iniciales tras la implantación de un stent), la decisión de suspender un tratamiento es improbable que acarree consecuencias negativas a corto plazo.

Muchos tratamientos sintomáticos suelen presentar números de NNT elevados (ej, dolor o depresión), de modo que una pequeña minoría de pacientes obtendrá un beneficio [30-32]. El hecho de entender esto puede animar a hacer una reevaluación de los tratamientos a largo plazo que pueden ser ineficaces, si no dañinos.

### 3. Considere el tratamiento farmacológico sencillo y la fisiología.

Para la terapia sintomática (ej, analgésicos, broncodilatadores, psicótropos), la relación dosis-respuesta a menudo es débil [33]. Si entendemos esto, veremos que es tan razonable reducir la dosis de un medicamento como aumentarla. Si los síntomas no empeoran, el sentido común dicta que deberíamos seguir reduciendo la dosis o incluso podríamos suspender el tratamiento.

Para la prevención, tampoco suele existir una relación dosis-respuesta [34]. La estrategia de utilizar dosis menores suele evitar efectos adversos y reduce el coste del tratamiento.

Los tratamientos complejos incrementan inevitablemente las probabilidades de interacciones farmacológicas. La mayor parte de los fármacos tienen metabolismo hepático, lo que aumenta el riesgo de interacciones farmacocinéticas y clínicas [35]. En caso de un descenso de la filtración glomerular renal, puede aumentar notablemente la concentración plasmática de fármacos que se excretan inalterados por riñón (ej, litio, gabapentina, prebagalina, digoxina), lo que puede llevar a producir toxicidad en un paciente que previamente toleraba el fármaco de manera adecuada. El hecho de considerar esta posibilidad hace que sea razonable depurar una lista de fármacos.

Las fichas técnicas de los medicamentos tienen mucha información fácilmente localizable sobre efectos adversos y vida media de eliminación [36]. El conocimiento de la  $t_{1/2}$  puede quitar el miedo a la reducción gradual de un fármaco o a su suspensión seguida del monitoreo del paciente. En el caso de fármacos que se toman una vez al día como el amlodipino ( $t_{1/2}$  media = 35-50 h), litio, antidepresivos tricíclicos y ciclobenzaprina ( $t_{1/2}$  = 24h) o fluoxetina ( $t_{1/2}$  = 4-16 días para el fármaco o metabolitos activos) es improbable que se produzcan síntomas de retirada en las primeras 24-48 horas. Para los fármacos con una duración especialmente larga, como la tiroxina ( $t_{1/2}$  = 1 semana), amiodarona ( $t_{1/2}$  = 8 semanas) o digoxina, no se requiere una reducción gradual cuando se observa una tasa de filtración glomerular reducida ( $t_{1/2}$  >2 días). En los pacientes con diabetes tipo 2, la suspensión de los hipoglucemiantes raramente producirá una crisis en un paciente bien informado. Por el contrario, los fármacos que producen intolerancia o dependencia (ej, fármacos psicótropos, corticoides, betabloqueantes) pueden requerir una retirada gradual por cuestión de seguridad.

### 4. Evite el gasto innecesario en medicamentos

Aliviar a los pacientes de gastos innecesarios, inútiles y que pueden ser incluso dañinos para la salud puede ser

profesionalmente satisfactorio. Incluso cuando los fármacos son “gratis” para el paciente, tienen un coste para la sociedad y evitan que esos recursos puedan emplearse para otros fines. Algunos pacientes asumen que todas las prescripciones son necesarias y no se plantean de forma espontánea su necesidad. Cuando se evalúa la polimedición compleja, el centrarse en reevaluar la pertinencia de los fármacos más caros puede ser una opción eficiente cuando el tiempo en la consulta es reducido y no se sabe muy bien por dónde empezar.

### 5. Reevalúe la pertinencia en cada momento de los fármacos en monoterapia y las combinaciones

Algunos fármacos que nunca fueron aprobados para enfermedades crónicas “se unen” a los pacientes como si fueran un “conocido indeseado”, incluso cuando no producen dependencia farmacológica. La gran mayoría de los fármacos no han sido estudiados a largo plazo. Por ejemplo, la fenitoína que se instaura tras un episodio aislado de convulsión, o los anticoagulantes pautados tras un episodio aislado de fibrilación auricular paroxística, pueden cronificarse solamente porque el diagnóstico asusta. Los IBP para el control del reflujo o pautados tras una hemorragia gastrointestinal no deberían ser utilizados indefinidamente con ese propósito. Algunas combinaciones pueden aumentar los daños sin proporcionar más beneficio [37]. Desde los antihipertensivos a los psicótropos, algunos fármacos que anteriormente se consideraron necesarios pueden suspenderse de forma segura [18, 38].

### 6. Use el sentido común y la regla de oro

Para valorar si tiene sentido la prescripción de uno o más fármacos, cabría hacerse la siguiente pregunta: “¿tomaría yo ese medicamento en esa situación?” Por ejemplo, el pequeño beneficio potencial de un bisfosfonato o una estatina en un paciente frágil con demencia ¿compensan cualquier daño que podamos ocasionar? Cuando el ahorro en medicamentos también produce una mayor calidad de vida, la respuesta es obvia.

### 7. Póngase por objetivo suspender al menos un fármaco y monitorizar

Este puede ser un objetivo razonable para cada visita médica de un paciente polimedcado. La única forma de reducir la polimedición es evitar las prescripciones innecesarias y suspender las antiguas. Por ello, para tener éxito en esta estrategia se requiere un compromiso previo de cambio de actitud. Los clínicos expertos saben que éste es un final feliz para una consulta médica tanto para el paciente como para el profesional.

#### Notas

El borrador de este artículo fue enviado para su revisión a 90 expertos y médicos de atención primaria con el objeto de corregir cualquier imprecisión y asegurar que la información fuera concisa y relevante para los clínicos.

Therapeutics Initiative se financia desde el Ministerio de Salud de British Columbia a través de una beca a la Universidad de British Columbia. Therapeutics Initiative ofrece consejo basado en la evidencia sobre farmacoterapia y no es responsable del diseño o ejecución de las políticas provinciales sobre medicamentos.

#### Referencias

- Schuling J et al. Deprescribing medication in very elderly patients with multimorbidity: the view of Dutch GPs. A qualitative study.

- BMC Family Practice 2012; 13:56.  
[www.biomedcentral.com/1471-2296/13/56/](http://www.biomedcentral.com/1471-2296/13/56/)
2. Hockey D. Carry on prescribing: who is responsible for co-ordinating patients' medication. The King's Fund blog, Nov. 29, 2013. [www.kingsfund.org.uk/blog/2013/11/carry-prescribing-who-responsible-co-ordinating-patients-medication](http://www.kingsfund.org.uk/blog/2013/11/carry-prescribing-who-responsible-co-ordinating-patients-medication)
  3. Ramage-Morin P. Medication use among senior Canadians. Statistics Canada Health Reports 2009; 20: 1-9.  
[www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2009001/article/10801-eng.pdf](http://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2009001/article/10801-eng.pdf)
  4. Reason B et al. The impact of polypharmacy on the health of Canadian seniors. Family Practice 2012; 29: 427-432.  
DOI:10.1093/famprac/cmr124  
<http://fampra.oxfordjournals.org/content/early/2012/01/05/fampra.cmr124>
  5. Rotermann M et al (Statistics Canada). Prescription medication use by Canadians aged 6 to 79. Health Reports 2014; 25: 3-9.  
[www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2014006/article/14032-eng.htm](http://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2014006/article/14032-eng.htm)
  6. Morgan S et al. The Canadian Rx Atlas Third Edition. 2013.  
[www.chspr.ubc.ca/pubs/atlas/canadian-rx-atlas-3rd-edition](http://www.chspr.ubc.ca/pubs/atlas/canadian-rx-atlas-3rd-edition)
  7. B.C. Shared Care Committee Polypharmacy Initiative  
[www.doctorsofbc.ca/polypharmacy-initiative](http://www.doctorsofbc.ca/polypharmacy-initiative)
  8. B.C. Patient Safety & Quality Council Call for Less Antipsychotics in Residential Care. <http://bcpsqc.ca/clinical-improvement/clear/>
  9. Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N. Evidence based medicine: a movement in crisis? BMJ 2014; 348:g3725. DOI: 10.1136/bmj.g3725 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g3725>
  10. Hilmer S, Gnjdic D. The Effects of Polypharmacy in Older Adults. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2009; 85: 86-88. DOI: 10.1038/clpt.2008.224 <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2008.224>
  11. Giugliano D, Esposito K. Clinical Inertia as a Clinical Safeguard. JAMA 2011; 305: 1591-2.  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=896892>
  12. Spielmans G, Parry P. From Evidence-based Medicine to Marketing-based Medicine: Evidence from Internal Industry Documents. Bioethical Inquiry 2010; 7: 13-29. DOI: 10.1007/s11673-010-9208-8  
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11673-010-9208-8>
  13. Dowrick C, Frances A. Medicalizing unhappiness: new classification of depression risks more patients being put on drug treatment from which they will not benefit. BMJ 2013; 347: f7140. DOI: 10.1136/bmj.f7140  
<http://www.bmj.com/content/347/bmj.f7140.full.pdf+html>
  14. Woolf SH et al. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. BMJ 1999; 318: 527-30.  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1114973/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1114973/)
  15. Rothwell P. External validity of randomized controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?" Lancet 2005; 365(9453): 82-93. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17670-8  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673604176708>
  16. Holh CM et al. Do Emergency Physicians Attribute Drug-Related Emergency Department Visits to Medication-Related Problems? Ann Emerg Med 2010; 55: 493-502.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.10.008>
  17. Muller F et al. Application of the Pareto principle to identify and address drug-therapy safety issues. Eur J Clin Pharmacol. 2014; 70: 727-36. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-014-1665-2>
  18. Farrell B et al. Managing polypharmacy in a 77-year-old woman with multiple prescribers. CMAJ 2013; 185: 1240-5.  
<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.122012>
  19. Hilmer S et al. Thinking through the medication list: Appropriate prescribing and deprescribing in robust and frail older patients. Australian Family Physician 2012; 41: 924-928.  
<http://www.racgp.org.au/afp/2012/december/medication-list/>
  20. Aldred DP, Raynor DK, Hughes C, Barber N, Chen TF, Spoor P. Interventions to optimize prescribing for older people in care homes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 2. Art. No.: CD009095. DOI: 10.1002/14651858.CD009095.pub2  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009095.pub2/abstract>
  21. Patterson SM, Hughes C, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD008165. DOI: 10.1002/14651858.CD008165.pub2  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008165.pub2/abstract>
  22. Garfinkel D, Mangin D. Less is More: Feasibility Study of A Systematic Approach for Discontinuation of Multiple Medications in Older Adults. Arch Intern Med 2010; 170(18): 1648-54. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.355  
<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=226051>
  23. Scott IA et al. Deciding when to stop: towards evidence-based deprescribing of drugs in older populations. Evid Based Med 2013; 18: 121-4. <http://dx.doi.org/10.1136/eb-2012-100930>
  24. Yudkin J et al. The idolatry of the surrogate. BMJ 2011; 343: d7995.  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d7995>
  25. Therapeutics Initiative. Treatment of Pain in the Older Patient. Therapeutics Letter 2000; 33.  
<http://www.ti.ubc.ca/newsletter/treatment-pain-older-patient>
  26. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice AS C. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4 . Art. No.: CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub3  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007938.pub3/abstract>
  27. Therapeutics Initiative. Drugs for Alzheimer's Disease. Therapeutics Letter 2005; 56. <http://www.ti.ubc.ca/newsletter/drugs-alzheimers-disease>
  28. Mangin D et al. Preventive health care in elderly people needs rethinking. BMJ 2007; 335: 285-287.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1941858/#!po=8.33333>
  29. Robertson WD. Thoughts occasioned by the dying of my mother-in-law. BC Medical Journal 2014; 56: 276-7.  
<http://www.bcmj.org/premise/thoughts-occasioned-dying-my-mother-law>
  30. Chaparro LE et al. Opioids Compared With Placebo of Other Treatments for Chronic Low Back Pain. An Update of the Cochrane Review. Spine 2014; 39(7):556-63. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000249  
<http://journals.lww.com/spinejournal/pages/articleviewer.aspx?year=2014&issue=04010&article=00010&type=abstract>
  31. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, et al. Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 2008; 5(2): e45.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050045>
  32. Jourmier JC et al. Antidepressant Drug Effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-Analysis. JAMA 2010; 303(1): 47-53. DOI: 10.1001/jama.2009.1943  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=185157>
  33. Ejemplos:
    - Therapeutics Initiative. Gabapentin for pain: New evidence from hidden data. Therapeutics Letter 2009; 75.  
[www.ti.ubc.ca/letter75](http://www.ti.ubc.ca/letter75)
    - Adams NP, Bestall JC, Jones P, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates CJ. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD003534. DOI: 10.1002/14651858.CD003534.pub3  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003534.pub3/abstract>
    - Liu X, De Haan S. Chlorpromazine dose for people with schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD007778. DOI: 10.1002/14651858.CD007778  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007778/abstract>
    - Furukawa TA, McGuire H, Barbui C. Low dosage tricyclic antidepressants for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD003197. DOI:

10.1002/14651858.CD003197

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003197/abstract>

## 34. Ejemplos:

- Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD003823. DOI: 10.1002/14651858.CD003823.pub2  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003823.pub2/abstract>
- Wong GWK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of nonselective beta-blockers for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD007452. DOI: 10.1002/14651858.CD007452.pub2  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007452.pub2/abstract>
- Therapeutics Initiative. High dose versus standard dose statins in stable coronary heart disease. Therapeutics Letter 2012; 87.  
<http://www.ti.ubc.ca/letter87>

- Selvin E et al. Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes medications: A Systematic Review. Arch Intern Med 2008; 168: 2070-2080. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.19.2070>
- Hirst JA et al. Quantifying the effect of Metformin Treatment and Dose on Glycemic Control. Diabetes Care 2012; 35: 446-454; <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1465>
- 35. Flockhart D. Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University, Division of Clinical Pharmacology 2013.  
<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>
- 36. Health Canada. Drugs and Health Products. Drug Product Database Online Query 2013.  
<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>
- 37. Götzsche P. Questionable research and marketing of a combination drug for smoker's lungs. Journal of the Royal Society of Medicine 2014; 107(7): 256-257.  
<http://jrs.sagepub.com/content/107/7/256.full.pdf+html36>
- 38. Iyer S, Naganathan V, McLachlan A, Le Conteur, DG. Medication Withdrawal Trials in People Aged 65 Years and Older. Drugs & Aging 2008; 25(12): 1021-31. DOI: 10.2165/0002512-200825120-00004  
<http://link.springer.com/article/10.2165%2F0002512-200825120-00004>

**Las limitaciones y riesgos potenciales de usar variables subrogadas***(The limitations and potential hazards of using surrogate markers)*

Therapeutics Letter 2014 (92)

<http://www.ti.ubc.ca/letter92>

Traducido por Juan Erviti

A menudo se aconseja a los médicos que fundamenten su prescripción en datos de variables subrogadas. Esto es muy habitual en la terapéutica basada en Guías para enfermedades crónicas como la diabetes mellitas tipo 2 [1] y la enfermedad cardiovascular [2].

La FDA define una variable subrogada como “una medida de laboratorio o signo físico que se usa en ensayos terapéuticos como sustituto de una variable clínicamente significativa, que es una medida directa sobre lo que siente un paciente, sus funciones o su supervivencia y que se espera que prediga el efecto de la terapia [3]. Algunas variables subrogadas comunes incluyen la glucohemoglobina (HbA1c) para la diabetes mellitus, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y la presión arterial para la enfermedad cardiovascular, y la densidad mineral ósea (DMO) para la osteoporosis.

Los objetivos subrogados pueden llevar a que se haga un mal uso de los escasos recursos sanitarios, si la decisión de iniciar un tratamiento se fundamenta en un valor “umbral” sin evidencia clínica. Una vez instaurado el fármaco, normalmente se utilizan las variables subrogadas para monitorear la eficacia de la terapia y modificar el tratamiento. Se asume que la variable subrogada nos informa sobre si el tratamiento está reduciendo el riesgo de morbilidad y mortalidad. Este enfoque puede ser arriesgado según veremos en los ejemplos que adelante se exponen.

En este número se sugiere una perspectiva para el uso de variables subrogadas. También se aborda la utilidad de tratar “objetivos” compuestos por variables subrogadas y el uso de variables subrogadas en las escalas de predicción de riesgo. Cuando se usan los datos en variables subrogadas para hacer recomendaciones a un paciente concreto, los facultativos deberían preguntarse **cuatro** cuestiones importantes:

**1. ¿El “empeoramiento” de una variable subrogada indica con fiabilidad un incremento de riesgo de morbilidad y mortalidad?**

Si tomamos el colesterol total (CT) como ejemplo, a pesar de la creencia generalizada de que el CT elevado es un factor de riesgo de muerte, una serie de estudios muestran que el CT elevado se asocia con un descenso de mortalidad o no presencia una asociación con la mortalidad [4-7]. Por tanto, el CT no es un marcador de incremento de riesgo.

**Lección:** el empeoramiento de una variable subrogada **no** siempre indica un aumento de riesgo de morbilidad y mortalidad.

**2. ¿La “mejora” de una variable subrogada específica conlleva una menor morbilidad y mortalidad?**

Hay muchos ejemplos en los que la mejora de una variable subrogada se asocia con un daño más que con un beneficio. A continuación se citan algunos ejemplos. El torcetrapib reduce el c-LDL y aumenta el c-HDL pero, sin embargo, aumenta la mortalidad y la morbilidad cardiovascular [8].

La rosiglitazona disminuye la HbA1c en diabéticos tipo 2 pero incrementa la incidencia de infarto de miocardio [9, 10]. El flúor incrementa la DMO pero aumenta la incidencia de fracturas [11]. Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (ej, darbepoetina) aumentan la hemoglobinemia en pacientes con enfermedad renal crónica pero incrementan el riesgo de ictus y trombosis [12].

Más aún, la magnitud del cambio observado en una variable subrogada no predice necesariamente la magnitud del beneficio clínico. En el ensayo clínico más grande sobre estatinas, los



pacientes que alcanzaron mayores niveles de reducción de c-LDL tuvieron el mismo beneficio relativo (RR 0,79) que el grupo que experimentó la menor reducción (RR 0,78) [13].

**Lección:** La “mejora” de variables subrogadas habituales a través de los medicamentos no predijo una mejora en resultados de salud en estos ejemplos. El uso de fármacos para “mejorar” los resultados de las variables subrogadas puede ser dañino más que útil. Una vez que esta evidencia “contraria” se demuestra para una determinada variable subrogada, los facultativos deberían cuestionar su utilización en otras situaciones. El hecho de entender esto puede liberar tanto al médico como al paciente de la búsqueda de cifras objetivo a expensas de la salud del paciente.

### 3. ¿Los beneficios de usar variables subrogadas como objetivos terapéuticos superan a los daños?

Habitualmente las guías recomiendan que los facultativos ajusten los tratamientos para alcanzar unos resultados en variables subrogadas (ej: presión arterial, c-LDL o HbA1c). La forma científica de comprobar si los “mejores” resultados en una variable intermedia es algo realmente bueno para los pacientes es aleatorizar a los pacientes a distintos objetivos subrogados y evaluar los resultados clínicos. Para los objetivos de c-LDL, esto no ha sido nunca comprobado en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) [14].

Los ECA que comparan los beneficios los objetivos más bajos de tensión arterial (<135/85 frente al estándar <140-160/90) **no** han mostrado que los beneficios de alcanzar unos objetivos más bajos compensen los daños ocasionados [15, 16]. Una nueva guía de EEUU sobre presión arterial desarrollada de acuerdo con las recomendaciones del *Institute of Medicine* de evitar los conflictos de interés, reconoce esta evidencia al revisar los objetivos de tensión en 2014, aceptando valores más altos [17].

En la diabetes tipo 2, el ensayo ACCORD demostró que el intento de alcanzar un objetivo de HbA1c más bajo (<6,0 %) en comparación con el objetivo estándar (7,0-7,9%) aumentaba la mortalidad y no hacía disminuir los episodios cardiovasculares de forma significativa [18]. Los ensayos ADVANCE [19] y VADT [20] también demostraron las desventajas de los objetivos subrogados más bajos, que dieron pie a cambios en las guías más relevantes.

**Lección:** el buscar objetivos subrogados de eficacia no probada o que se han mostrado dañinos no es coherente con los principios de la medicina basada en la evidencia.

### 4. ¿Es útil emplear valores de variables subrogadas en las herramientas de predicción de riesgo?

Algunos facultativos suelen utilizar regularmente herramientas de predicción de riesgo (ej: *Reynolds Risk Score* [21]) para estimar o predecir el riesgo de morbilidad o mortalidad en un paciente concreto. Las herramientas de predicción del riesgo incluyen variables subrogadas para calcular el riesgo de los individuos. Hay una preocupación creciente por el hecho de que estas herramientas no predicen de forma precisa el riesgo para una población y, mucho menos, para un individuo concreto [22, 23].

Cuando una variable subrogada no es un factor predictor del riesgo fiable, este problema no debería causar sorpresa.

**Lección:** cuando hay evidencia de que el “empeoramiento” de los datos de una variable subrogada no predice el riesgo de forma fiable, la utilización de herramientas que incorporan la variable subrogada es potencialmente engañosa.

### Conclusión

- Lo más habitual es que las variables subrogadas empleadas no hayan demostrado predecir el riesgo de morbilidad o mortalidad de forma fiable y, por tanto, su uso en calculadoras de riesgo es cuestionable.
- La evaluación de la eficacia de la terapia farmacológica en base a los resultados en variables subrogadas no ha demostrado corresponderse con beneficios clínicos y hay importantes ejemplos en los que esta estrategia es dañina.
- Evite perseguir objetivos subrogados (ej: objetivos de c-LDL) que no hayan demostrado un beneficio neto en salud.

### Referencias

1. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl 1):S1-S212.
2. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Canadian Journal of Cardiology* 2013;29(2):151-167.
3. US FDA. New drugs, antibiotic and biological drug product regulations; accelerated approval. Proposed rule. 57 federal register 13234-13242 (1992).
4. Beaglehole R, Foulkes MA, Prior IA, Eyles EF. Cholesterol and Mortality in New Zealand Maoris. *British Medical Journal* 1980;280(6210):285-7.
5. Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS et al. Lack of Association Between Cholesterol and Coronary Heart Disease Mortality and Morbidity and All-Cause Mortality in Persons Older Than 70 Years. *JAMA*. 1994;272:1335-1340.
6. Petursson H, Sigurdsson JA, Bengtsson C et al. Is the use of cholesterol in mortality risk algorithms in clinical guidelines valid? Ten years prospective data from the Norwegian HUNT 2 study. *J Eval Clin Pract*. Feb 2012; 18(1): 159-168.
7. Iso H, Naito Y, Kitamura A et al. Serum total cholesterol and mortality in a Japanese population. *J Clin Epidemiol*. 1994 Sep;47(9):961-9.
8. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109-2122.
9. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K et al. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. N o.: CD00 6063. DOI: 10.1002/14651858.CD006063.pub2
10. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2010 Jul 26;170(14):1191-1201.
11. Haguenaer D, Shea B, Tugwell P et al. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD002825. DOI: 10.1002/14651858.CD002825.
12. Palmer S, Navaneethan SD, Craig JC et al. Meta-analysis: Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients With Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med*. 2010;153:23-33.
13. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536

- high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
14. Hayward RA, Krumholz HM. Three Reasons to Abandon Low-Density Lipoprotein Targets An Open Letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:2-5.
  15. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD004349. DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub2.
  16. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD008277. DOI: 10.1002/14651858.CD008277.pub2.
  17. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-520.
  18. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
  19. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572.
  20. Duckworth W, Abraira C, Mortiz T et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-139.
  21. Reynolds Risk Score. (n.d.). Retrieved January 16, 2015, from <http://www.reynoldsriskscore.org/>
  22. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2013; 382 (9907):1762–1765.
  23. Nissen SE. Prevention Guidelines: Bad Process, bad outcome. *JAMA Internal Med* 2014;174(12):1972-73.

### Hipertrofia benigna de próstata: lo esencial sobre el tratamiento de primera línea

(*Hypertrophie bénigne de la prostate. L'essentiel sur les soins de premier choix*)

*Revue Prescrire*, actualización febrero 2015

Traducido y resumido por Salud y Fármacos

#### Puntos clave

- La hipertrofia benigna de próstata es un fenómeno fisiológico que con frecuencia solo provoca una ligera molestia urinaria. Para controlar los síntomas leves se pueden tomar medidas higiénico-dietéticas. Las complicaciones graves son raras.
- Cuando en un paciente con molestias por hipertrofia prostática se considera que el tratamiento sintomático puede ser útil, el medicamento de elección es un alfa-bloqueante como la alfuzosina. Una alternativa son los inhibidores de la 5-alfa-reductasa, como la finasterida, pero tiene un perfil de efectos adversos distinto.
- El tratamiento de elección para los pacientes con complicaciones de la hipertrofia benigna es la cirugía. También es una opción para los que, estando bien informados, prefieren el tratamiento quirúrgico al medicamentoso.

La hipertrofia benigna de próstata (adenoma prostático) es un fenómeno fisiológico vinculado al envejecimiento. Consiste en una proliferación localizada de las células prostáticas, que están separadas de la glándula por una capsula fibrosa. El adenoma, dependiendo de su volumen y proximidad a la uretra, puede obstruir más o menos la uretra y comprimir el resto de la glándula [1].

**Lo primero hablar con el paciente.** El efecto de la hipertrofia benigna de la próstata en la calidad de vida se evalúa hablando y examinando al paciente: sensación de que no se acaba de vaciar la vesícula; necesidad de levantarse seguido a orinar, sobre todo por la noche; interrupción del chorro de la orina; dificultades para contener la orina; disminución de la fuerza del chorro [1,2].

A veces se asocia a problemas sexuales [2].

A veces se utiliza el tacto rectal para estimar el volumen y la consistencia de la próstata [1,2].

#### Los exámenes complementarios tienen un papel limitado.

Cuando hay contradicciones en los datos clínicos se pueden hacer pruebas complementarias, especialmente la medida del flujo urinario y la ecografía del sistema urinario, incluyendo la medida del residuo tras la micción [1-4].

Durante la primera evaluación de una hipertrofia benigna de próstata y de sus complicaciones hay que descartar la presencia de infección urinaria y hacer un estudio del nivel de creatinina en sangre [1,2]

**No hay que confundirlo con otros problemas que pueden afectar la micción, y que podrían estar asociadas.** En los hombres hay otros problemas que pueden ocasionar problemas de micción y que pueden co-existir con una hiperplasia benigna de próstata, por ejemplo: un problema con el tono de la vejiga, una enfermedad del cuello vesical, una estenosis de la uretra, un cáncer de próstata o de la vejiga, la litiasis urinaria, la infección urinaria. La presencia de hematuria exige descartar otro problema urinario, especialmente el cáncer, antes de concluir que hay una relación entre la hematuria y la hipertrofia benigna de la próstata [1, 2, 5, 6].

Las enfermedades sistémicas pueden afectar al aparato urinario, especialmente la diabetes, y los problemas neurológicos como la enfermedad de Parkinson [1,2].

**Medicamentos involucrados.** Los medicamentos con efecto atropínico (alias anticolinérgicos), los alfa- simpaticomiméticos y los andrógenos pueden agravar los síntomas de la hipertrofia benigna de próstata, y pueden provocar retención urinaria [1, 7, 8].

**Evolución natural variable.** La evolución natural de la hipertrofia prostática varía mucho de un hombre a otro. La relación entre el tamaño de la próstata y el nivel de obstrucción uretral, las presiones que se logran medir en el sistema urinario, la severidad de los síntomas, y la aparición de complicaciones es débil [1,9].

Los síntomas de hipertrofia benigna de próstata suelen agravarse a lo largo de los años. Algunos de los síntomas mejoran espontáneamente, al menos parcialmente [2].

Las complicaciones poco frecuentes (raras) de la hipertrofia benigna de próstata son: retención urinaria aguda, retención urinaria crónica (con incontinencia por rebosamiento), hematuria, litiasis vesical, infecciones urinarias recidivantes, divertículos vesicales sintomáticas, e insuficiencia renal cuando la hipertrofia de la próstata provoca una obstrucción importante de las vías urinarias [1,9].

No parece que la hipertrofia benigna de próstata sea un factor de riesgo para el cáncer de próstata [2].

**Proceder sin medicamento: medidas higiénico-dietéticas útiles.** Las medidas higiénico-dietéticas son útiles para mejorar los síntomas leves de hipertrofia benigna de próstata, especialmente: evitar beber antes de irse a la cama o de salir de casa; orinar en dos tiempos para vaciar mejor la vejiga; reducir el consumo de bebidas con propiedades diuréticas como el café o el alcohol [10].

Los pacientes con síntomas leves de hipertrofia benigna de próstata deben evitar los medicamentos que podrían empeorar los síntomas o causar una retención urinaria. Se trata de los productos atropínicos y sustancias adrenérgicas, como los descongestionantes [8].

Todas estas medidas contribuyen también a mejorar la eficacia del tratamiento medicamentoso [10].

**Tratar los síntomas molestos.** No hay medicamentos que modifiquen la evolución de la hipertrofia benigna de próstata. El tratamiento de la hipertrofia benigna pretende mejorar los síntomas y evitar la recidiva y la aparición de complicaciones graves. Teniendo en cuenta los efectos adversos de los medicamentos, no se justifica su utilización para tratar síntomas poco molestos.

Cuando los síntomas sean lo suficientemente molestos para justificar el tratamiento de la hipertrofia benigna, habrá que escoger entre un tratamiento medicamentoso o quirúrgico [9].

La eficacia de los medicamentos en los síntomas de hipertrofia prostática benigna es limitada. Los que mejor han sido evaluados son los bloqueantes alfa-1 y los inhibidores de la 5 alfa reductasa, y no se han detectado diferencias en su eficacia. Cuando son eficaces, los bloqueantes de la alfa-1 reducen los síntomas en unas semanas. Los efectos de los inhibidores de la 5 alfa reductasa no aparecen hasta después de seis meses de tratamiento. Su eficacia aumenta cuando por ecografía se estima que el volumen de la próstata es superior a 40 ml [7,9].

La selección entre los bloqueantes alfa-1, y los inhibidores de la 5 alfa reductasa se basa en: el tiempo que transcurre hasta que empiezan a surgir efectos, sus efectos adversos y el riesgo de interacciones. La cirugía es la mejor opción en caso de complicaciones [7, 9-11].

**Los bloqueantes de la alfa-1: empiezan a actuar rápidamente.** Una de las razones por las que los bloqueantes alfa 1 se recomiendan como tratamiento sintomático es porque tardan muy poco en hacer efecto. La alfuzosina y la prozosina son bloqueantes alfa-1 y se han utilizado durante mucho tiempo [10-13].

Los efectos adversos de los bloqueantes alfa-1 son principalmente de tipo cardiovascular: hipotensión arterial y síncope, a veces severa, sobre todo al principio del tratamiento o cuando se aumenta las dosis; dolor torácico, empeoramiento del angor; y con mejor frecuencia, insuficiencia cardíaca. A veces pueden causar problemas sexuales [7].

La asociación de un bloqueante alfa-1 con un antihipertensivo aumenta el riesgo de hipotensión arterial ortostática [7].

Las hipotensiones arteriales severas que ocurren durante el tratamiento con bloqueantes de la alfa-1 pueden provocar caídas. Conviene alertar a los pacientes, sobre todo a los mayores, a los conductores de vehículos o de maquinaria, y a los que trabajan en las alturas sobre la posible aparición de este efecto indeseable. Si se presentan síntomas de hipotensión, para evitar la caída, conviene acostarse hasta que desaparezcan los síntomas y después levantarse lentamente [1,14].

**Inhibidores de la 5 alfa reductasa, como alternativa.** Entre los inhibidores de la 5 alfa reductasa, la que lleva más tiempo en el mercado es la finasterida [11, 15]. Sus efectos adversos son principalmente: trastornos sexuales, depresión, reacciones de hipersensibilidad, problemas óseos a largo plazo, aumento del cáncer de próstata de alto grado, e insuficiencia cardíaca, con menor frecuencia [8].

La finasterida se metaboliza a través de la isoenzima CYP 3 A4 del citocromo P450, por lo que puede interactuar con los inductores o inhibidores de esa isoenzima. Esta sustancia disminuye la concentración sérica del antígeno prostático específico (PSA) [7].

Los inhibidores de la 5 alfa reductasa se secretan por el líquido seminal y pueden inhibir el desarrollo de los genitales externos en los niños antes de nacer. Es importante informar a los pacientes sobre este efecto para que utilicen preservativos cuando tengan relaciones sexuales con una mujer embarazada o que puede quedarse embarazada [16].

**Derivados de plantas: casi placebos.** La eficacia comparativa de los derivados de *Pygeum africanum* y de *Serenoa repens* versus placebo en el tratamiento de los síntomas de hipertrofia prostática benigna está menos establecida que la de otros tratamientos. Parece que estos derivados de plantas ocasionan pocos efectos adversos. Los derivados de *Serenoa repens* pueden aumentar el riesgo de sangrado excesivo y problemas hepáticos. Parece que aumentan el efecto anticoagulante de la Vitamina K [7, 17].

**Para algunos pacientes el tratamiento de elección es la cirugía.** La cirugía es el tratamiento de elección para los pacientes con complicaciones por hipertrofia prostática benigna como: retención urinaria persistente después de intentar al menos una vez retirar la sonda urinaria, infecciones urinarias de

repetición, hematuria macroscópica recidivante, litiasis vesical o insuficiencia renal por hipertrofia benigna de la próstata. Los pacientes bien informados sobre las ventajas e inconvenientes de los diferentes tratamientos con frecuencia prefieren el tratamiento quirúrgico al medicamentoso. Cuando se opta por la cirugía, el tipo de cirugía recomendada es la resección prostática por vía transuretral. Comparada con la cirugía prostática por vía abdomino-pélvica, tiene menos complicaciones, y la duración de la hospitalización y convalecencia es más corta. La tasa de reintervención para cada una de estas técnicas es de alrededor del 2% por año [1, 9, 11].

La cirugía prostática por vía abdomino-pélvica es una alternativa, especialmente cuando el tamaño de la próstata es superior a 100 ml [9].

Sea cual sea la técnica quirúrgica que se utilice, unas tres cuartas partes de los pacientes, desarrollan eyaculación retrógrada (expulsión del semen en la vesícula). Puede haber complicaciones postquirúrgicas (hemorragias e infecciones), problemas de erección e incontinencia urinaria [1,18].

Cuando el tamaño de la próstata es inferior a 30-40 ml, otra opción es la incisión cervicoprostatica por vía endoscópica. Esta técnica causa eyaculación retrograda en una cuarta parte de los casos. La tasa de reintervención es de un 25% a los tres años [9].

Cuando se contempla la intervención quirúrgica, se debe proponer la congelación del esperma por si el paciente queda con una erección insuficiente o con eyaculación retrógrada [11].

**Tratamientos que se deben evitar:** La asociación de varios productos, como los bloqueantes de la alfa-1 con una 5-alfa reductasa puede provocar insuficiencia cardiaca [7,8]. El inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, tadalafil, no ha demostrado mejorar los síntomas urinarios por hipertrofia prostática benigna. Además tiene efectos adversos y puede interactuar con muchos productos [19, 20].

#### Referencias

1. Prescrire Rédaction. Les traitements de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Rev Prescrire 1995;15(154):597-607.
2. Cunningham Clinical manifestation and idagnostic evaluations of benign prostatic hiperplasia. UpToDate 2015.

3. Prescrire Rédaction. Diagnostic d'une hpertrrophie bénigne de la prostate. Des critères simples, principalement cliniques, pour une prise en charge plus rationnelle de l'hypertrophie bénigne de la prostate (alias adénome prostatique). Rev Prescrire 1993;13(128):214-216.
4. Prescrire Rédaction. Le PSA n'est pas spécifique de la prostate." Rev. Prescrire 1996;16(158):54.
5. McVary T.T. et coll. Lower urinary tract symptoms in men. UpToDate 2015.
6. Adam SF et coll. Etiology and evaluation of hematuria in adults. UpToDate 2015.
7. Prescrire Rédaction. 22-4. Patients genes par une hypertrophie bénigne de la prostate. Rev Prescrire 2014;34 #74 suppl. Interactions médicamenteuses).
8. Prescrire Rédaction. Fiche E22a. Rétentions d'urine médicamenteuses en bref. Rev Prescrire 2014; 34(374 suppl. Interactions médicamenteuses).
9. Prescrire Rédaction. Hypertrophie bénigne de la prostate (suite). Ne pas prescripiter les interventions thérapeutiques. Rev Prescrire 2004;24(252):532-535.
10. Cunningham G.R. el coll. Eical treatment of gening prostatic hiperplasia. UpToDate 2015.
11. Prescrire Rédaction. Le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Quelles indications pour la chirurgie et les traitement médicaux? Rev Prescrire 1993;13(132):477-479.
12. Prescrire Rédaction. alfuzosine-Xatral<sup>o</sup> 2,5mg. Rev Prescrire 189;9(85):188-189.
13. Prescrire Rédaction. Minipress<sup>o</sup> 1mg pour la prostate. Une nouvelle indication comme raitement symptomatique des manifatations fonctionelles de l'hypertrophie bénigne prostatique. Rev Prescrire 1992;12(124):600-601.
14. Prescrire Rédaction. Alfuzosine et tamsulosine copiées: gare aux hypotensions. Rev Prescrire 2006;26(276):664-1
15. Prescrire Rédaction. finastéride-Chibro-Proscar<sup>o</sup>. Rev Prescrire 193;13(128)185-186 + (129):293.
16. Prescrire Rédaction. dutastéride-Avodart<sup>o</sup>. En urologie: pax mieux que le finastéride. Rev Prescrire 2004;24(252):485-488.
17. Prescrire Rédaction. Extrait de prunier d'Afrique: un placebo dans hypertrophie bénigne de la prostate. Rev Prescrire 2010;30(316):113.
18. Prescrire Rédaction. Cancers de la prostate localement avancés. Des traitements efficaces, avec beaucoup d'effets indésirables. Rev Prescrire 2010;32(348):758-763.
19. Prescrire Rédaction. tadalafil-Cialis<sup>o</sup> et hypertrophie bénigne de la prostate. Trop risqué. Rev Prescrire 2013;33(362):886-887.
20. Prescrire Rédaction. 22-5-3. Patients sous vasodilatateur inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5.Rev Prescrire 2014;34 (374 suppl. Interacciones médicamenteuses).

### Incontinencia urinaria de origen medicamentoso (*Incontinences urinaires d'origine médicamenteuse*)

Rev. Prescrire 2015;35(378):271-274

Traducido por Salud y Fármacos

#### Puntos clave

- La incontinencia urinaria puede tener consecuencias importantes para la calidad de vida de los pacientes. Algunas veces se debe a afecciones orgánicas que afectan el funcionamiento del sistema urinario. Otras veces no tiene nada que ver con problemas del aparato urinario sino que están relacionadas con las dificultades de reaccionar o de ir solo a orinar, incluso con un aumento del volumen de orina. A veces están implicadas sustancias tóxicas o medicamentos.
- Los medicamentos que afectan el funcionamiento fisiológico de la continencia exponen a incontinencia urinaria: los que

actúan sobre el aparato urinario, especialmente sobre el sistema nervioso autónomo; los que aumentan el volumen urinario; alteran las capacidades funcionales físicas o psíquicas de los pacientes; o los provocan retenciones urinarias y acaban ocasionando incontinencia por rebosamiento.

- Los medicamentos que exponen a incontinencia urinaria con frecuencia se recetan a pacientes de edad, y algunos de ellos ya están en riesgo: sedantes, neurolépticos, antidepresivos, anticolinesterásicos utilizados en la enfermedad de Alzheimer, diuréticos, alfabloqueantes prescritos en la hipertensión arterial o en la hipertrofia benigna de la próstata, tratamientos hormonales para la menopausia, etc.

## Introducción

La incontinencia urinaria es la pérdida involuntaria de orina [1]. Se debe al mal funcionamiento de uno o varios componentes de la continencia urinaria [1,2]. Tiene, sobre todo, consecuencias para la calidad de vida de los pacientes. Sus causas son múltiples, y pueden ser medicamentosas.

¿Cuáles son los medicamentos que aumentan el riesgo de incontinencia urinaria? ¿Cuáles son los mecanismos implicados? He aquí las principales respuestas que hemos encontrado al hacer una revisión documental (Ver explicación de la metodología al final del artículo antes de la sección de referencias).

## Efectos sobre el sistema nervioso, funciones mentales, tono muscular, volumen de orina, etc.

Los medicamentos que afectan al menos a uno de los componentes del funcionamiento de la continencia aumentan el riesgo de incontinencia urinaria [1,3,4,5]. Las descripciones de los casos documentados son con frecuencia poco detalladas, insuficientes, y analizar el tipo de incontinencia y su mecanismo es complicado [2,3].

Ciertos medicamentos actúan sobre el sistema nervioso, especialmente el sistema nervioso autónomo. Los medicamentos alfabloqueantes reducen el tono simpático y exponen a la incontinencia urinaria al provocar una relajación del esfínter urinario. También es probable que disminuyan la presión uretral. Estos medicamentos se utilizan para tratar la hipertensión arterial y los trastornos prostáticos [1,2,6].

Los medicamentos parasimpaticomiméticos (conocidos como colinérgicos) activan el sistema nervioso parasimpático y provocan incontinencia urinaria por contracción del detrusor y relajación del esfínter vesical [3].

Muchos de los medicamentos que se utilizan al inicio de las neuropatías periféricas exponen a incontinencia urinaria [3,7], pero no los hemos incluido en esta revisión.

Otros medicamentos exponen a incontinencia urinaria al: perturbar las funciones mentales de los pacientes, especialmente los medicamentos que pueden producir confusión o somnolencia; disminuir el tono muscular; o aumentar el volumen de orina [2,3,5,8,9,10].

Los medicamentos que exponen a retenciones de orina pueden provocar incontinencia por rebosamiento [2].

## Medidas a tomar

El riesgo de incontinencia urinaria medicamentosa se tiene que tener en cuenta especialmente en el caso de los pacientes expuestos a uno o múltiples factores que pueden acarrear incontinencia urinaria, especialmente en los pacientes de edad.

Antes de prescribir un medicamento capaz de causar o agravar una incontinencia urinaria, se debe prever esta eventualidad y discutirla con el paciente y su entorno.

Pensar en los medicamentos como posible cause de una incontinencia urinaria permite, a veces, restablecer la continencia

al suspender el medicamento o disminuir la posología, y evitar así los efectos adversos y otros inconvenientes para el paciente.

## Medicamentos implicados: frecuentemente prescritos a pacientes en riesgo de incontinencia urinaria

Los medicamentos que pueden ocasionar incontinencia urinaria con frecuencia se prescriben a pacientes con factores de riesgo [3].

**Psicótropos: sedantes, neurolépticos, antidepresivos imipramínicos, anticolinesterásicos.** Los psicótropos, por sus efectos sedantes, pueden provocar incontinencia urinaria; esto es especialmente cierto para las benzodiazepinas. Estos efectos pueden incrementarse con la toma de otros psicótropicos, como el alcohol [2,3,4,11].

Los neurolépticos y los antidepresivos imipramínicos tienen, además, efectos alfabloqueantes moderados que aumentan el riesgo de incontinencia urinaria. Tienen, también, efectos atropínicos, que contrarrestan las consecuencias urinarias de los efectos alfabloqueantes, pero exponen a retenciones urinarias [1,2,11,12]. Se han descrito casos de enuresis nocturna con el consumo de los neurolépticos llamados atípicos, como la dozapina, la olanzapina y la risperidona [13].

Los medicamentos anticolinesterásicos, como el donezepilo, se utilizan en la enfermedad de Alzheimer por sus efectos parasimpaticomiméticos (alias colinérgicos). Ellos también causan o agravan la incontinencia urinaria [1,8]. Un estudio retrospectivo, que involucró a aproximadamente 45.000 canadienses mayores con demencia, mostró que la prescripción de medicamentos atropínicos para la incontinencia urinaria fue estadísticamente más frecuente entre los pacientes tratados con un anticolinesterásico que entre los que no lo habían tomado [14]. En Francia, un análisis de las prescripciones que se dispensaron en farmacias y para las que se solicitó reembolso entre 2003-2011, mostró que el 8% de pacientes tratados con anticolinesterásicos recibieron en el mismo mes un atropínico, una asociación de productos con efectos opuestos [15].

**Alfabloqueantes en la hipertrofia benigna de próstata.** Los medicamentos alfabloqueantes que se utilizan para tratar la hipertrofia benigna de próstata, como la alfuzosina, parecen actuar sobre el tono de los músculos lisos de la próstata y en el cuello de la vejiga. Provocan incontinencia urinaria [1,16].

**Alfabloqueantes antihipertensores y vasodilatadores.** Los alfabloqueantes que se utilizan por sus efectos vasodilatadores en la hipertensión arterial, como el urapidil y la prazosina, o para inducir la erección, como el moxislyte, aumentan el riesgo de incontinencia urinaria [1,5,17].

Un equipo australiano analizó una serie de 56 pacientes con incontinencia urinaria atribuible al consumo de prazosina. Los pacientes eran en su mayoría mujeres de edad. Se observaron incontinencias de esfuerzo y por imperiosidad, a veces las dos en el mismo paciente. Los trastornos urinarios aparecieron al uno o dos días de haber empezado el tratamiento, o tras haber aumentado la dosis. La relación con el medicamento se estableció a los 9 meses, como media. Los trastornos cesaron rápidamente al suspender el tratamiento o cuando se redujo la dosis [2,6].

**Tratamiento hormonal de la menopausia.** El tratamiento hormonal de la menopausia expone a riesgo de incontinencia urinaria [1,18]. Alrededor de 23.000 pacientes que participaron en el ensayo WHI, y las que recibieron un año de tratamiento con hormonoterapia a base de estrógenos sulfoconjugados de origen equino solos o asociados a medroxiprogesterona presentaron un aumento estadísticamente significativo del riesgo de aparición o agravación de incontinencia urinaria en comparación con las que estaban en el grupo placebo [18]. Otro ensayo con aproximadamente 2700 mujeres tratadas con estroprogestágenos o placebo mostró resultados similares [18].

#### Y también

Hay otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de incontinencia urinaria, pero, al parecer, en menor medida debido a que se utilizan menos o se han estudiado menos.

**Oxibato de sodio, ácido valproico.** El oxibato de sodio, utilizado por vía oral para tratar la narcolepsia, comporta confusión y sensación vertiginosa. Expone a menudo a incontinencia urinaria y especialmente a enuresis. En los ensayos clínicos, el 7% de los pacientes tratados con oxibato de sodio presentaron enuresis al utilizar la posología máxima de 9 g. por día [2,19].

Entre el 1% y el 7%, según los estudios, de los niños tratados con ácido valproico presentan enuresis. Esto se ha relacionado con el hecho de que el ácido valproico aumenta la sed y la profundidad del sueño [2].

**Diuréticos, antihipertensivos centrales.** La toma de diuréticos aumenta el volumen de la orina y expone a incontinencia urinaria, en especial entre los pacientes de edad [3].

Los antihipertensivos centrales, como la clonidina y la moxonidina, disminuyen el tono simpático. Ocasionan incontinencia urinaria [1,17].

**Anticancerosos.** Algunos agonistas de la GnRH (análogos a la gonadorelina) exponen a incontinencia urinaria. En un ensayo, la goserelina asociada a radioterapia para tratar el cáncer de próstata causó incontinencia urinaria en alrededor del 29% de los pacientes, versus el 16% de los pacientes que solo recibieron radioterapia (p=0002) [20,21].

El bortezomib y la temozolomida, otros anticancerosos, y el belatacept, un inmunodepresor, también están implicados [2].

**Toxina botulínica.** La toxina botulínica tipo A ocasiona parálisis muscular a cierta distancia del lugar de inyección, por difusión hacia otros músculos, y puede provocar incontinencia urinaria, a veces durante varios meses [10].

#### Nombre genérico y de marca de los productos que se han asociado a incontinencia urinaria

INN	Francia	Bélgica	Suiza
Ác. Valproico	Depakine® u otro	Depakine® u otro	Depakine® u otro
Alfuzosina	Xatral® u otro	Xatralu® otro	Xatral® u otro
Belacept	Nulojix®	Nulojix® (autorizado)	Nulojix®
Clonidina	Catapressan®	Catapressan® u otro	Catapresan®
Clozapina	Leponex® u otro	Leponex® u otro	Leponex® u otro
Donepezilo	Aricept® u otro	Aricept® u otro	Aricept® u otro
Estrógenos equinos sulfoconjugados	exPremarin®	exPremarin®	exPremarin®
Goserelina	Zoladex®	Zoladex®	Zoladex® u otro
Medroxiprogesterona (menopausia)	(a)	Provera®	Prodafem®
Moxisylyte	Carlytene®	-	-
Moxonidina	Physiotensu® otro	Moxon® u otro	Physiotens®
Olanzapina	Zyprexa® u otro	Zyprexa® u otro	Zyprexa® u otro
Oxibato de sodio	Xyrem®	Xyrem®	Xyrem®
Prazosina	Minipress® u otro	Minipress®	exMinipress®
Quetiapina	Xeroquel LP®	Seroquel® u otro	Seroquel® u otro
Risperidona	Risperdal® u otro	Risperdal® u otro	Risperdal® u otro
Temozolomida	Temodal® u otro	Temodal® u otro	Temodal® u otro
Toxina botulínica tipo A	Botox® u otro	Dysport® u otro	Botox® u otro
Urapidil	Eupressyl® u otro	Ebrantil® (b)	Ebrantil® (b)

a-Solo en asociación

b-Solo en inyectable

#### Investigación documental y métodos de elaboración

La síntesis se ha elaborado a partir de datos publicados: en Prescrire hasta el número 376, febrero 2015, en Martidale The Complete Drug Reference ([www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com)) y en UpToDate ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)) consultados por última vez en el 9 de enero de 2015.

Los procedimientos de la elaboración de esta síntesis siguen los métodos habituales de Prescrire: especialmente, la verificación de la selección de documentos y de su análisis, segunda lectura externa, y múltiples controles de calidad.

#### Referencias

- 22-1. Patients ayant une incontinence d'urine. Rev Prescrire 2014;34 (374 suppl. Interactions médicamenteuse).

2. Martindale. The complete drug reference. The Pharmaceutical Press, London.
3. DuBeau C.E, y col. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of urinary incontinence. UpToDate: 14 páginas.
4. DuBeau C.E, y col. Approach to women with urinary incontinence. UpToDate: 17 páginas
5. 13-3. Des médicaments causent ou aggravent une incontinence d'urine. In: Petit manuel des troubles d'origine médicamenteuse. Prescrire, Paris 2014: 184-185.
6. Incontinence urinaire chez des femmes âgées. La prazosine (Minipress<sup>o</sup>) parfois en cause. Rev Prescrire 1998;8(80):491.
7. Neuropathies périphériques d'origine médicamenteuse. Rev Prescrire 2013;33(354):269-275.
8. 12-5. Patients ayant une maladie d'Alzheimer. Rev Prescrire 2014;34 (374 suppl. interactions médicamenteuses).
9. Baclofène intradural: après échec des antispasmodiques oraux. Rev Prescrire 2012;31(332):424.
10. Toxine botulique: paralysies musculaires à distance de l'injection. Rev Prescrire 2011;31(355):673.
11. 19-1. Patients psychotiques. Rev Prescrire 2014;34(374 suppl. interactions médicamenteuses).
12. Olanzapine: morte subite, incontinence urinaire, etc. Rev Prescrire 2010;30(320):426.
13. Neuroleptiques: énuésies nocturnes. Rev Prescrire 2012;32(339):25.
14. Malaïde d'Alzheimer: gare aux interactions avec les anticholinestésiques. Rev Prescrire 2006;26(269):111-115.
15. Maladie d'Alzheimer: trop de patients exposés aux interactions avec les anticholinestésiques en France. Rev Prescrire 2014;34(364):114.
16. 22-4-2. Patients sous alpha-1 bloquant. Rev Prescrire 2014;34 (374 suppl. interactions médicamenteuses).
17. 2-1. Patients hypertendus. Rev Prescrire 2014;34 (374 suppl. Interactions médicamenteuses).
18. Menopause: le traitement hormonal aggrave les incontinenes urinaires. Rev Prescrire 2006;26(272):344-345.
19. oxydate de sodium-Xyrem<sup>o</sup>. Moins d'épisodes de cataplexie: chez certains patients. Rev Prescrire 2002;27(281):175-179.
20. goséline-Zoladex<sup>o</sup>. Cancer de la prostate localement avancé: un intérêt à peser au cas par cas. Rev Prescrire 2000;20(203):101-102.
21. leuproréline-Eligard<sup>o</sup>, Enantone LP<sup>o</sup>. Triptoréline-Décapeptyl<sup>o</sup> LP ou autre. Cancers de la prostate localement avancés: des 'me too' évalués a minima. Rev Prescrire 2007;27(284):412.

### ¿Están justificadas las afirmaciones sobre la eficacia de los nuevos fármacos para la vejiga hiperactiva?

(Are claims for newer drugs for overactive bladder warranted?)

Therapeutics Letter, 2015 (93)

<http://www.ti.ubc.ca/letter93>

Traducido por Juan Erviti

En dos números previos de Therapeutics Letter sobre fármacos para la vejiga hiperactiva (VH) se concluye que los fármacos antimuscarínicos (oxibutinina, tolterodina, darifenacina, solifenacina, y tropio) tienen una eficacia limitada a corto plazo en el control de los síntomas (NNT=7) y presentan un riesgo significativo de efectos adversos (NNH=5) [1,2]. En este número se comparan los fármacos entre sí, incluyendo los nuevos fármacos comercializados a partir de 2007, fecha en la que se publicó nuestro número más reciente sobre este tema [2].

#### Antecedentes

La VH consiste en la presencia de síntomas de urgencia urinaria, con o sin incontinencia, o un incremento en la frecuencia de micción [3,4]. Esta definición se normalizó en 2002 y posteriormente cambió el énfasis de "incontinencia" a "urgencia" (la sensación de necesidad urgente de orinar), con lo que se amplió la población a la que se dirigían estos fármacos. En un estudio poblacional independiente realizado en Finlandia (n=3727; edad 18-79), se observó una prevalencia de VH estandarizada por edad del 9,3% (mujeres) y 6,5% (hombres). Sin embargo, si se consideran solamente los casos de incontinencia, la prevalencia cae al 2,4% (mujeres) y 0,7% (hombres) [5].

Los objetivos del tratamiento son reducir los síntomas preocupantes y mejorar la calidad de vida. La reducción de la incontinencia es un objetivo clave, ya que puede afectar a la calidad de vida más que la urgencia o frecuencia de micción [6]. En primer lugar debería emplearse las medidas no farmacológicas, ya que los pacientes pueden mejorar como fruto de los cambios en el estilo de vida o entrenamiento vesical, sin que se produzcan efectos adversos [2, 7-9].

Los fármacos antimuscarínicos bloquean de forma competitiva los receptores muscarínicos colinérgicos (acetilcolina). No existe

ningún fármaco que tenga una afinidad exclusiva por los receptores muscarínicos de la vejiga. Estos receptores están distribuidos por todo el organismo. Todos los fármacos producen efectos adversos anticolinérgicos que condicionan las dosis a emplear. Esta clase de medicamentos pueden dividirse a grandes rasgos, según su presentación, en fármacos de acción corta (AC), liberación inmediata (LI), acción prolongada (AP) o liberación sostenida (LS).

#### Revisión de la clase de fármacos antimuscarínicos

Realizamos una revisión sistemática con la metodología Cochrane de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) controlados con comparador activo entre los distintos fármacos antimuscarínicos utilizados para el tratamiento de la VH. Para los efectos adversos poco frecuentes, incluidos los efectos cognitivos en los ancianos, también se revisaron los ECA en pacientes sin VH, ECA controlados con placebo y estudios no aleatorizados. Las variables se consideraron según una jerarquía de importancia para el paciente: mortalidad, reacciones adversas graves (incluyendo alteraciones cognitivas y retención urinaria), calidad de vida, mejoría referida por el propio paciente, retiradas por efectos adversos, incontinencia de urgencia, incontinencia nocturna y efectos anticolinérgicos como boca seca, estreñimiento o visión borrosa.

**Resultados:** se identificaron dos revisiones sistemáticas [6,10] y 35 ECAs con comparador activo en pacientes con VH, la mayor parte de duración  $\leq 12$  semanas. La mayor parte de los ECAs (22) comparaban oxibutinina LI con otras presentaciones de oxibutinina, tolterodina (LI o LS), darifenina, solifenacina o tropio LI.

Las diferencias en eficacia fueron pequeñas y de dudosa relevancia clínica. Por ejemplo, la calidad de vida en esta patología no se vio modificada o las diferencias estaban por

debajo del umbral de la relevancia clínica. Los episodios de incontinencia eran similares o las diferencias oscilaban entre 0,2 y 0,6 episodios/día. Las diferencias existentes en los fármacos respecto a su farmacocinética, metabolismo, interacciones farmacológicas, selectividad por la vejiga y capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica no se reflejaron en diferencias clínicamente significativas.

La notificación de los efectos adversos a menudo fue inadecuada y los ensayos no contaban con la potencia suficiente para analizar los efectos adversos graves. En general, las presentaciones LS produjeron más sequedad de boca que las LI y la incidencia más elevada se observó con las dosis más altas de oxibutinina LI respecto al resto de comparadores.

Los ensayos tenían muchas limitaciones metodológicas que incluyen la comparación de dosis no equivalentes, una inadecuada forma de notificar los efectos adversos, la publicación selectiva de los resultados, inadecuada descripción de la metodología y sesgo de publicación. Con frecuencia los datos publicados no reflejaban los resultados completos en cada paciente.

### ¿Los tres últimos fármacos autorizados para la VH son mejores que los anteriores?

**Fumarato de fesoterodina (Toviaz®).** La fesoterodina está íntimamente relacionada con la tolterodina ya que, tras su absorción, se hidroliza formándose el metabolito activo de la tolterodina [11]. Hay 3 ECAs que comparan la fesoterodina con la tolterodina LS [12-14].

En un ensayo no se encontraron diferencias entre la fesoterodina 4 mg/d (n=272) y la tolterodina LS 4 mg/d (n=290) [12]. En tres ensayos que comparaban fesoterodina 8 mg/d (n=1927) con tolterodina LS 4 mg/d (n=1947), un 7% de los pacientes tratados con fesoterodina expresaron haber mejorado o haberse “curado” según el registro de 3 días en su diario. Los pacientes experimentaron aproximadamente un episodio de incontinencia de urgencia menos cada 3 días y un episodio menos de incontinencia nocturna cada 11 días. Estas modestas ventajas no compensaron los daños ocasionados: un 10% más de los pacientes con fesoterodina experimentaron efectos adversos, un 2% más abandonaron el tratamiento debido a los efectos adversos y un 1% más tuvieron efectos adversos graves. Esto es explicable por la mayor intensidad de los efectos anticolinérgicos de la fesoterodina 8 mg/d frente a la tolterodina LS 4 mg/d (ejemplo de dosis no equivalentes).

### Gel de cloruro de oxybutinina (Gelnique®)

Las preparaciones tópicas de oxybutinina evitan el efecto del primer paso para su metabolismo en el intestino e hígado y reduce la concentración plasmática máxima de oxibutinina y de su metabolito N-desetiloxibutinina, presuntamente relacionado con la sequedad de boca [15]. Sin embargo, no hay ECAs que comparen los beneficios y daños del gel de oxibutinina frente a otros fármacos en pacientes con VH. Al igual que ocurre con otros preparados transdérmicos, entre los efectos adversos del gel se encuentran las reacciones locales [16].

### Mirabegron (Myrbetriq®)

El mirabegron es un agonista relativamente selectivo de los receptores  $\beta_3$ , y ha sido autorizado recientemente [17]. La

estimulación de los receptores  $\beta_3$  relaja la musculatura lisa de la vejiga durante el almacenamiento, incrementando así la capacidad de la vejiga [17]. En Canadá se recomienda utilizar a dosis de 25 mg/d debido a que este fármaco produce un aumento de la tensión arterial en función de la dosis y una prolongación del intervalo QT a dosis altas [18]. La eficacia frente a placebo es similar a la obtenida por los fármacos antimuscarínicos [18].

No se encontraron diferencias significativas en 5 ECAs que comparaban el mirabegron (a dosis de 50 mg/d en general) con la solifenacina o tolterodina LS [19-24]. En un ECA, la tolterodina LS redujo ligeramente más la incontinencia en comparación con el mirabegron [18, 25]. En otro ECA, el mirabegron tuvo resultados ligeramente peores que la solifenacina (no consiguió demostrar la “no inferioridad” respecto a la solifenacina) [26].

Las tasas de efectos adversos graves, efectos adversos totales y abandonos por efectos adversos fueron similares en los pacientes tratados con mirabegron, tolterodina o solifenacina [18]. El mirabegron produjo menos sequedad de boca pero no menos efectos adversos, en total.

### Antimuscarínicos y estado cognitivo

En la mayor parte de los ECAs con comparadores activos no se evaluó el estado cognitivo de los pacientes. Además, los ensayos tenían una baja potencia para detectar diferencias entre efectos adversos infrecuentes y graves relacionados con el estado cognitivo. En un ECA de baja calidad no se encontraron diferencias en el estado cognitivo entre la oxibutinina LI y oxibutinina LS [27].

Otros 15 ECAs valoraron los efectos cognitivos frente a otro fármaco o placebo, principalmente en voluntarios sanos. Entre las variables evaluadas se incluyen distintos test cognitivos informáticos y el test de Mini Mental. Ninguno de los ECAs muestra que haya diferencias entre los distintos antimuscarínicos y ningún ensayo valoró los efectos cognitivos de los antimuscarínicos a largo plazo.

Recientemente se ha publicado un estudio poblacional en pacientes  $\geq 65$  años de edad (n=3434, seguimiento medio=7,8 años) que evaluó la incidencia de demencia según la exposición acumulada a antimuscarínicos (el 10% eran fármacos para la VH) [28]. La exposición equivalente a oxibutinina 5 mg/d durante más de tres años se asoció con un incremento del riesgo de demencia en comparación con los pacientes que no tomaban antimuscarínicos (HR= 1,54 (IC95%, 1,21-1,96). Estos hallazgos son coherentes con los resultados de otros dos estudios de cohortes a corto plazo [29, 30] y con los de una revisión sistemática reciente [31].

### Conclusiones

- Todos los fármacos para la vejiga hiperactiva presentan un beneficio potencial a corto plazo limitado y un apreciable riesgo de efectos adversos.
- No hay ningún fármaco para la vejiga hiperactiva con evidencia suficiente de que los beneficios a largo plazo compensen los daños.
- Las afirmaciones de que algún antimuscarínico (como la fesoterodina y el gel de cloruro de oxibutinina) puede ser superior a otros **no** son fiables debido a las deficiencias metodológicas de los ECAs disponibles.



- El mirabegron es una mala alternativa debido a que no aporta una eficacia adicional y aumenta el riesgo cardiaco.
- Los estudios observacionales recientes sugieren que todos los anticolinérgicos usados a largo plazo incrementan el riesgo de demencia.

## Referencias

1. Therapeutics Initiative. Drugs for overactive bladder symptoms. Therapeutics Letter Sept-Dec 2005; 57:1-2.
2. Therapeutics Initiative. Is newer better? New drugs for treatment of overactive bladder. Therapeutics Letter Sept-Oct 2007; 66:1-2.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report of the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21(2):167-178.
4. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2004; 29(1):4-20.
5. Tikkinen KA, Tammela TL, Rissanen A et al. Is the prevalence of overactive bladder overestimated? A population-based study in Finland. *PLOS ONE* 2(2) 2007; e195. doi:10.1371/journal.pone.0000195.
6. Shamliyan T, Wyman J, Kane RL. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. Comparative Effectiveness Review No. 36. (Prepared by the University of Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10064-I.) AHRQ Publication No. 11(12)-EHC074- EF. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality. April 2012.
7. Bettez M, Tu le M, Carlson K, Corcos J et al. 2012 Update: Guidelines for adult urinary incontinence collaborative consensus document for the Canadian Urological Association. *Can Urol Assoc J* 2012; 6(5):354-363.
8. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline 2014. [www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Overactive-Bladder...](http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Overactive-Bladder...)
9. Rai BP, Cody JD, Alhasso A, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD003193. DOI: 10.1002/14651858.CD003193.pub4.
10. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G et al. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD005429. DOI:10.1002/14651858.CD005429.pub2.
11. Pfizer Canada Inc. Fesoterodine fumarate (Toviaz™) Extended release tablets 4 mg, 8 mg, Product Monograph. Date of revision: February 12, 2015. Available at: <http://webprod5.hcsc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=86587&lang=eng>. Last accessed April 6, 2015.
12. Chapple C, van Kerrebroeck P, Tubaro A et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. [Erratum appears in *Eur Urol*. 2008 Jun;53(6):1319]. *Eur Urol* 2007; 52(4):1204-1212.
13. Herschorn S, Swift S, Guan Z et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. *BJU Int* 2010; 105(1):58-66.
14. Kaplan SA, Schneider T, Foote JE et al. Superior efficacy of fesoterodine over tolterodine extended release with rapid onset: a prospective, head-to-head, placebo-controlled trial. *BJU Int* 2010; 107(9):1432-1440.
15. Actavis Specialty Pharmaceuticals Co. Oxybutynin Gel (Gelnique®) 100 mg oxybutynin chloride per gram of topical gel, Product Monograph. Date of preparation: April 22, 2015. Available at: <http://webprod5.hcsc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=85101&lang=eng>. Last accessed April 6, 2015.
16. US Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research. Application number 22-204. Gelnique (oxybutynin chloride) 10% gel. Summary Review. Approval date 1/27/2009. Available at: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/022204s000Su\\_mR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022204s000Su_mR.pdf). Last accessed April 6, 2015.
17. Astellas Canada Pharma Inc. Mirabegron (Myrbetriq™) Extended release tablets 25 mg and 50 mg, Product Monograph. Date of Preparation March 4, 2013. Available at: <http://webprod5.hcsc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=88770&lang=eng>. Last accessed April 6, 2015.
18. Common Drug Review. CDEC Final Recommendation: Mirabegron (Myrbetriq – Astellas Pharma Canada Inc); Indication: overactive bladder. Nov 12, 2014. Available at: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR036...](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR036...). Last accessed April 6, 2015.
19. Chapple CR, Dvorak V, Radziszewski P et al. Dragon Investigator Group. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2013; 24(9):1447-1458.
20. Khullar V, Amarenco G, Angulo J et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomized European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; 63(2):283-295.
21. Kuo HC, Lee KS, Na Y et al. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active-controlled, multicenter study of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. *Neurourol Urodyn* 2014; DOI 10.1002/nau.22645.
22. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2014; 113(6):951-960.
23. Abrams P, Kelleher C, Staskin D et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety result from a randomized, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). *Eur Urol* 2015; 67(3):577-588.
24. Edwards SJ, Karner C, Trevor N et al. Mirabegron for the treatment of symptoms associated with overactive bladder. *BMJ-TAG*, London, 2013. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta290/documents/overactive-bladder-mirabegron-evidence-review-groupreport2>. [Erratum: [http://www.nets.nih.ac.uk/\\_data/assets/pdf\\_file/0007/82618/ERGErr-11-138-01.pdf](http://www.nets.nih.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0007/82618/ERGErr-11-138-01.pdf)] Last accessed April 6, 2015.
25. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013; 63(2):296-305.
26. Astellas Pharma Europe Inc. A double-blind, randomized, parallel group, multi-centre study to evaluate the efficacy and safety of mirabegron compared to solifenacin in subjects with overactive bladder (OAB) treated with antimuscarinics and dissatisfied due to lack of efficacy. Synopsis. Available at: <http://www.clinicaltrials.jp/user/display/file/178-EC-001%20synopsis.pdf...>. Last accessed April 6, 2015.
27. Minassian VA, Ross S, Sumabat O et al. Randomized trial of extended versus immediate release for women ages 65 and older with overactive bladder: lessons learned from conducting a trial. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29(9):726-732.
28. Gray SL, Anderson ML, Dublin S et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; 175(3): 401-407. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.7663.
29. Carriere I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 2009; 169(14):1317-1324.

30. Jessen F, Kaduszkiewicz H, Daerr M et al. Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260 Suppl 2: S111-S115.

31. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni A. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: a systematic review and metaanalysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015; DOI: 10.1111/bcp.12617.

### Estudios arrojan dudas sobre los beneficios de elevar el colesterol HDL o “bueno”

(*Studies Cast Doubt on the Benefits of Raising HDL ('Good') Cholesterol*)

*Worst Pills Best Pills Newsletter* artículo de mayo de 2015

Traducido por Salud y Fármacos

En el número de agosto de 2013 de *Worst Pills, Best Pills*, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen comentó dos estudios que mostraban que la niacina (Niacor, Niaspan) era inefectiva en la prevención del infarto u otros eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía que ya reciben tratamiento con estatinas hipocolesterolemiantes [1]. Esto a pesar de que en ambos estudios la niacina elevó consistentemente los niveles sanguíneos de la lipoproteína de alta densidad (HDL), que a menudo se conoce como colesterol "bueno".

Desde la publicación de ese artículo, se ha publicado una revisión de la literatura mostrando que la niacina y otros fármacos que se utilizan para aumentar el nivel de colesterol HDL no mejoran la salud cardiovascular de los pacientes. En conjunto, estos tres estudios han arrojado serias dudas sobre la antigua práctica de “obtener” un aumento de los niveles de la fracción HDL del colesterol utilizando medicamentos (a veces peligrosos y caros).

#### La teoría del aumento del HDL

Hay varios tipos de colesterol en la sangre. El que más se asocia con el desarrollo y empeoramiento de enfermedades cardiovasculares es la lipoproteína de baja densidad (LDL) o colesterol “malo”. Todos los estudios demuestran que el descenso del colesterol LDL mediante la dieta, el ejercicio y los fármacos, como la mayoría de las estatinas, previene el infarto, ictus y la muerte en pacientes con enfermedades cardiovasculares [2, 3].

La importancia del HDL siempre ha sido incierta. Estudios anteriores habían sugerido que niveles altos de HDL predecían una mejor salud cardiovascular [4]. Pero nunca se ha sabido a ciencia cierta si los buenos resultados se debían a los niveles altos de HDL u a otros factores. El sentido común decía que si el HDL era responsable de los buenos resultados, aumentar los niveles en sangre de este colesterol bueno mejoraría la salud cardiovascular.

#### Estudios arrojan dudas sobre la teoría

En el artículo de agosto de 2013 de *Worst Pills, Best Pills News*, decíamos que dos estudios, el ensayo AIM-HIGH[5] y el ensayo HPS2-THRIVE [6] no habían demostrado que la niacina aportara ningún beneficio en la prevención de infartos e ictus en sujetos con enfermedad cardiovascular que estaban recibiendo tratamiento con estatinas [7].

En julio de 2014, se publicaron los resultados completos del ensayo HPS2-THRIVE en *New England Journal of Medicine* (*NEJM*; en el momento de nuestro artículo de agosto de 2013 solo estaban disponibles los resultados preliminares) [8]. Los investigadores administraron, además de una estatina, niacina o

un placebo a más de 25.000 sujetos con antecedentes de enfermedad cardiovascular, durante cuatro años. Tal y como se esperaba, la niacina aumentó de forma significativa los niveles de la fracción HDL del colesterol en sangre, además de disminuir el colesterol LDL.

Los resultados de este estudio fueron similares a los resultados del anterior ensayo AIM-HIGH. Pero a pesar de estas mejoras en los niveles de colesterol HDL, la niacina no previno fallecimientos o eventos cardiovasculares, como infarto o ictus, en comparación con la monoterapia con una estatina. Sin embargo, aumentó el riesgo de una serie de efectos secundarios, como nuevos diagnósticos de diabetes o su empeoramiento [9], infecciones, hemorragias, daño y dolor muscular, gota, úlcera péptica y otros problemas gastrointestinales, y erupciones y úlceras cutáneas [10].

Otros fármacos hipocolesteremiantes distintos a la familia de las estatinas no arrojaron mejores resultados. En julio de 2014, se publicó una revisión de 39 ensayos clínicos en el *British Medical Journal*. Los ensayos investigaron los beneficios y riesgos de la niacina y de medicamentos llamados fibratos, que se emplean para elevar los niveles de HDL [11]. La revisión halló que, al administrarse junto a las estatinas, ni la niacina ni los fibratos previenen los fallecimientos, infartos o ictus. Aunque la niacina y los fibratos parecen reducir los infartos no mortales al emplearse en monoterapia, al introducir las estatinas, en otros ensayos, se eliminó cualquier beneficio de estos fármacos. Estos fármacos, que no pertenecen a la familia de las estatinas, también producen efectos secundarios graves.

#### Nuestras impresiones

En conjunto, estos estudios sugieren claramente que la introducción de estatinas ha convertido a los fármacos hipocolesterolemiantes de otras familias en innecesarios para pacientes con enfermedades cardiovasculares. En respuesta a la publicación de los resultados del ensayo HPS2-THRIVE, varios médicos escribieron a *NEJM* y contaron que antes del inicio del ensayo los sujetos presentaban niveles mayores de HDL (e inferiores de LDL) que el paciente típico y que por tanto tenían menos probabilidades de obtener beneficios derivados de la niacina [12]. No obstante, el ensayo anterior AIM-HIGH solo incluyó sujetos con niveles inferiores de HDL y, a pesar de todo, estos productos no aportaron ningún beneficio adicional [13].

Aunque es posible que algún fármaco u otra intervención futura que aumente los niveles de HDL pueda producir una mejora en la salud o un aumento de la esperanza de vida de pacientes con enfermedad cardiovascular, ahora mismo, no hay base científica para recomendar que los médicos y pacientes intenten lograr niveles más altos de HDL. También es posible, y quizás más

probable, que aquellos que presentan niveles naturales altos de HDL tengan otras características que son las responsables de la reducción observada del riesgo cardiovascular.

En pacientes con enfermedades cardiovasculares tratados con estatinas, los hipocolesterolemiantes de otras familias suponen riesgos graves y no aportan beneficios. Estos fármacos solo son beneficiosos en el tratamiento de pacientes que, por motivos médicos, no pueden tomar estatinas.

### Lo que puede hacer

No recomendamos que tome fármacos únicamente para aumentar sus niveles de colesterol HDL. Si tiene una enfermedad cardiovascular (incluyendo enfermedades de las arterias coronarias, enfermedades vasculares periféricas, o antecedentes de ictus) debería tomar una estatina para reducir su nivel de colesterol LDL. Si usted es uno de esos pocos pacientes con enfermedad cardiovascular que no puede tomar una estatina debido a los efectos secundarios o por otros motivos médicos, puede considerar niacina, colestiramina (Cholestyramine Light, Prevalite) o aceite de pescado (Epanova, Lovaza, Omtryg, Vascepa) tras hablar sobre los riesgos de la medicación con su médico.

Recomendamos que no tome ninguno de los fármacos conocidos como fibratos. Entre estos se incluyen fenofibrato (Antara [Micronized], Fenoglide, Lipofen, Tricor, Triglide, Trilipix), ácido fenofibrato (Fibricor) y gemfibrozilo (Lopid).

### Referencias

1. Niacin ineffective in treating cardiovascular disease. *Worst Pills, Best Pills News*. 13 de agosto de 2013. [http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=861](http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=861). Acceso el 26 de febrero de 2015.

2. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. <http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/atp3full.pdf>. Acceso el 17 de marzo de 2015.
3. Naci H, Brugs JJ, Fleurence R, et al. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: A network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(4):641-657.
4. Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302(18):1993-2000.
5. Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes.
6. Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events.
7. Niacin ineffective in treating cardiovascular disease. *Worst Pills, Best Pills News*. Agosto de 2013. [http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=861](http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=861). Acceso el 26 de febrero de 2015.
8. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371(3):203-212.
9. *Ibid*.
10. *Ibid*.
11. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: Meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ*. 2014;349:g4379.
12. [Multiple Letters to the Editor]. Niacin for reduction of cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1940-1944.
13. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255-2267.

## Neurolépticos llamados atípicos en los pacientes de edad: insuficiencia renal aguda

(*neurolépticos dits atypiques chez des patients âgés: insuffisances rénales aiguës*)

*Rev. Prescrire* 2015;35(380): 430

Traducido por Salud y Fármacos

### Resumen

Un equipo canadiense, utilizando la base de datos de pacientes asegurados, ha encontrado que los pacientes de 65 años o mayores, tratados con ciertos neurolépticos “atípicos”, risperidona, quetiapina u olanzapina por vía oral, experimentan un aumento estadísticamente significativo de riesgo de hospitalización por insuficiencia renal aguda durante los primeros 90 días de tratamiento.

Se han evidenciado efectos indeseables asociados a la insuficiencia renal: hipotensión arterial, retención urinaria aguda, neumonía, infarto de miocardio y alteraciones del ritmo ventricular. La mortalidad por todas las causas también aparece aumentada.

### Introducción

Los neurolépticos “atípicos” no se consideran factores de riesgo de insuficiencia renal aguda. Sin embargo, se han descrito casos preocupantes. Para entender mejor el problema, un equipo ha estudiado el riesgo de insuficiencia renal aguda entre las personas mayores que recientemente han iniciado tratamiento con un neuroléptico “atípico”. Para ello se utilizaron las bases de

datos de salud de Ontario, Canadá [1-3]. He aquí los resultados principales:

### Alrededor de 200.000 pacientes fueron estudiados

Este estudio fue realizado entre los años 2003-2011. Se comparó la evolución de 97.777 pacientes de 65 o más años de edad, durante los 90 primeros días de tratamiento con olanzapina, quetiapina o risperidona por vía oral, *versus* la evolución de un grupo de 97.777 pacientes que no recibieron tratamiento, pero que fueron apareados por cumplir con los mismos criterios (a) [1]. La edad media de los participantes fue de 80 años y el 64% eran mujeres.

Aproximadamente el 54% de los pacientes habían sido diagnosticados de demencia [1].

Los neurolépticos “atípicos” estudiados fueron la risperidona, en el 46% de los pacientes, la quetiapina en el 35% y la olanzapina en el 19% [1]. Los autores no incluyeron otros neurolépticos “atípicos” como el aripiprazol o el haloperidol. Los pacientes que recibieron otro neuroléptico durante los meses precedentes fueron excluidos.

**Insuficiencia renal aguda**

Llamó la atención que durante los primeros 90 días tras la prescripción de uno de los tres neurolépticos estudiados, hubo un aumento estadísticamente significativo del riesgo de hospitalización por insuficiencia renal aguda: 1002 pacientes (1,0%) de los pacientes tratados, *versus* 602 pacientes (0,62%) no tratados, es decir, un riesgo relativo estimado (RR) de 1,7 (intervalo de confianza de 95% (IC95): 1,6 a 1,9) [1].

Un análisis del subgrupo de 1796 pacientes para los que había información sobre las cifras de creatinina puso en evidencia un aumento estadísticamente significativo del riesgo de hospitalización por insuficiencia renal aguda en los pacientes tratados con uno de estos neurolépticos en comparación con los pacientes que no los tomaban, con un riesgo relativo parecido (RR= 1,7; IC95: 1,2 a 2,4) [1].

No se encontró una diferencia notable de riesgo entre los neurolépticos estudiados. Una dosis diaria pequeña (como 0,5 mg de risperidona, o menor) parece exponer a un riesgo similar a una dosis superior [1].

Tener antecedentes de enfermedad renal crónica no parece aumentar el riesgo [1].

**Otros efectos indeseables aumentan el riesgo de insuficiencia renal**

INN	Francia	Bélgica	Suiza
aripiprazole	ABILIFY®	ABILIFY®	ABILIFY®
halopéridol	HALDOL®	HALDOL®	HALDOL®
olanzapine	ZYPREXA® u otro	ZYPREXA® u otro	ZYPREXA® u otro
quetiapina	XEROQUEL LP®	SEROQUEL® u otro	SEROQUEL® u otro
risperidona	RISPERDAL® u otro	RISPERDAL® u otro	RISPERDAL® u otro

N. del T.: En España: aripiprazol (ABILIFY® u otros); haloperidol (HALOPERIDOL®); olanzapina (ZYPREXA®; ARENBIL® u otros); quetiapina (SEROQUEL®; PSICOTRIC PROLONG® u otros); risperidona (RISPERDAL®; DIAFORIN® u otros)

a- Los pacientes fueron apareados según: edad, sexo, tipo de residencia, enfermedades asociadas (demencia, esquizofrenia, depresión, enfermedad de Parkinson, accidente vascular cerebral, diabetes, hipertensión arterial, etc.), creatinemia (ref. 1)

**Extractos de la documentación de vigilancia de Prescrire.****Altas dosis de estatinas frente a dosis convencionales en la enfermedad coronaria estable**

(*High dose versus standard dose statins in stable coronary heart disease*)

*Therapeutics Letter*, 2012; 87

<http://www.ti.ubc.ca/letter87>

Traducido por Juan Erviti

La pregunta “¿los beneficios de las estatinas a dosis altas frente a las dosis convencionales compensan los daños ocasionados en hombres y mujeres con enfermedad coronaria estable?” es importante y sigue sin respuesta según las revisiones sistemáticas publicadas [1-3]. Este artículo intenta responder a esta pregunta utilizando la metodología Cochrane más actual y centrándose en las variables que son más relevantes y significativos para los

También se ha observado, durante los primeros 90 días tras la prescripción de los neurolépticos estudiados, un aumento estadísticamente significativo del riesgo de hospitalización por otros efectos indeseables que aumentan el riesgo de insuficiencia renal: hipotensión arterial (RR= 1,9; IC95: 1,6 a 2,3), retención urinaria aguda (RR= 2,0; IC95: 1,6 a 2,4), neumonía (RR= 1,5; IC95: 1,4 a 1,6), infarto de miocardio (RR= 1,4; IC95: 1,2 a 1,5) y trastornos del ritmo ventricular (RR= 1,5; IC95: 1,2 a 1,8) [1].

Se ha observado un aumento del número de casos de rhabdomiólisis y de síndromes malignos por neurolépticos, pero no son estadísticamente significativos (RR= 1,4; IC95: 0,96 a 1,9) [1].

**Aumento de la mortalidad por todas las causas**

Durante los primeros días tras la prescripción de uno de los neurolépticos estudiados se ha observado un aumento del riesgo de muerte por todas las causas (RR= 2,4; IC95: 2,3 a 2,5) [1].

Varios estudios han puesto en evidencia un aumento de mortalidad en los pacientes mayores con demencia que consumían neurolépticos [3, 4].

**En la práctica**

Cuando, a pesar de sus peligros, se prescribe un neuroléptico a un paciente mayor, es mejor controlar la función renal.

1. Hwang YJ et coll. “Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults. A populationbased cohort study” *Ann Intern Med* 2014; 161 (4): 242-248 et supplementary material: 18 pages.
2. Prescrire Rédaction “19-1. Patients psychotiques” *Rev Prescrire* 2014; 34 (374 suppl. interactions médicamenteuses).
3. “Risperidone” + “Quetiapine fumarate” + “Olanzapine. In: “Martindale The complete drug reference” The Pharmaceutical Press, London. Site [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com) consulté le 3 avril 2015: 48 pages.
4. Prescrire Rédaction: “Patients ages dementés et neuroleptiques: excès de mortalité” *Rev Prescrire* 2010; 30 (320): 427-429.

pacientes: mortalidad total y mortalidad total más reacciones adversas graves (RAG) [4].

**Métodos**

**Estudios:** ensayos controlados aleatorizados (ECA) que incluyeron 1000 pacientes o más y que tuvieron un seguimiento de, al menos, un año.

**Participantes:** pacientes con enfermedad coronaria estable (ECE) (angina estable o infarto de miocardio previo). Se excluyeron a los pacientes con ECE aguda o síndrome coronario.

**Intervención:** dosis altas de estatinas, definidas como las dosis necesarias para reducir el c-LDL aproximadamente un 50% o más [5].

**Control:** dosis convencionales de estatinas, definidas como pravastatina 40 mg o simvastatina 20-40 mg (dosis que han mostrado reducir la mortalidad total en ECAs frente a placebo) [6, 7, 8] o las dosis de otras estatinas que producen descensos equivalentes de c-LDL [5].

**Variables:** mortalidad total, total de pacientes con al menos una RAG, hospitalización, ictus incapacitante, infarto de miocardio (IM) no fatal, retiradas por efectos adversos y miopatía.

**Estrategia de búsqueda:** se buscó en MEDLINE, MED-LINE in-process, EMBASE, y CENTRAL desde diciembre 2010 a agosto 2012 (se realizó una búsqueda exhaustiva hasta diciembre de 2010).

Evaluación del riesgo de sesgo: se aplicó la metodología de la Colaboración Cochrane y del grupo de trabajo GRADE para evaluar el riesgo de sesgo de cada ensayo y también se evaluó la calidad global de la evidencia.

### Resultados e implicaciones clínicas

Tres ECAs (IDEAL [9], TNT [10], SEARCH [11]) cumplían los criterios de inclusión y estudiaron 30.953 participantes. La mayor parte (87%) tenían IM previo; el 13% tenían historia de angina con evidencia objetiva de aterosclerosis o revascularización coronaria.

La edad media de los participantes osciló entre 60 y 64 años; el 82% fueron varones y el 97% de origen caucásico. La duración del seguimiento fue de 4,8 años de mediana y 6,7 años de media. Las dosis convencionales en los tres ECAs fueron atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg y simvastatina 20-40 mg. Las dosis altas fueron atorvastatina 40-80 mg, atorvastatina 80 mg y simvastatina 80 mg. La intervención evaluada en estos ECAs fue la dosis pre-especificada de estatinas, no los objetivos pre-especificados de c-LDL. [12, 13]. Los tres ECAs fueron financiados total o parcialmente por compañías farmacéuticas.

En los tres ECAs, las dosis altas de estatinas no tuvieron efectos sobre la mortalidad total en comparación con las dosis convencionales, RR 0,99 (0,93 – 1,06). Sólo un ECA mostró información sobre pacientes con al menos una RAG. Las estatinas a dosis altas no presentaron efectos diferentes respecto a las dosis convencionales, RR 1,00 (0,98 – 1,01). Ningún ECA dio información sobre el número de pacientes con al menos una hospitalización o ictus discapacitante. Se solicitaron estos datos y los datos de RAG no publicados, pero no fueron facilitados.

En los tres ECAs, las estatinas a dosis altas redujeron el infarto de miocardio no fatal, RR 0,83 (0,76 - 0,91), RRA 1,2% en comparación con las dosis convencionales. Nos interesamos en evaluar los tipos de IM: “silente”, relacionado con el proceso, e

IM clínicos con hospitalización. Se solicitaron estos datos de IM no fatales pero no fueron facilitados.

Sólo un ECA [10, 14] facilitó información específica de mortalidad total e IM no fatales según sexo (1.902 mujeres y 8.099 hombres). Se solicitó información específica por sexo del resto de ECAs pero no fue facilitada.

En los tres ECAs, las retiradas debido a efectos adversos fueron mayores con las estatinas a dosis altas en comparación con las dosis convencionales, RR 1,45 (1,34 - 1,58), IRA, 2,5%

La mayor parte de los participantes (93%) fueron incluidos en los ensayos solo si mostraban buena tolerancia a las dosis convencionales de estatinas de forma previa a la aleatorización. Los pacientes con mayor riesgo de miopatías (ej: adultos de más edad, mujeres, pacientes con baja masa corporal, pacientes con medicación con capacidad de interaccionar) [15] fueron excluidos o incluidos en baja proporción.

Sólo el 24% de los participantes tenían una edad de 70 años o más, los mayores de 80 años fueron excluidos y las mujeres representaban menos de una quinta parte del total de individuos, lo que limita la generabilidad de los resultados. Se ha demostrado que las limitaciones que afectan a la aleatorización, ocultamiento de la secuencia de aleatorización y ciego de los ECAs tienen un impacto significativo en los resultados evaluados subjetivamente como los episodios cardiovasculares, aunque no en los resultados objetivos como la mortalidad total.<sup>16,17</sup> Al aplicarlo a estos ensayos, la deficiente descripción del ciego o su ausencia en pacientes, médicos o evaluadores respecto al tratamiento asignado o los valores de lípidos, podría llevar a una exageración de la estimación del efecto para el IM no fatal en un 22% (RR 0,78 (0,65 – 0,92) [16]. La consecuencia de ello es que la reducción observada de IM no fatal podría ser resultado de un sesgo más que un efecto real.

RR = riesgo relativo, RRA = reducción del riesgo absoluto  
IRA = incremento del riesgo absoluto

### Conclusiones

En pacientes con enfermedad coronaria estable que toleran una dosis convencional de estatinas:

- Las dosis altas de estatinas no reducen la mortalidad en comparación con las dosis convencionales, RR 0,99 (0,93 – 1,06).
- Las dosis altas de estatinas reducen el IM no fatal en comparación con las dosis convencionales, RR 0,83 (0,76 – 0,91), RRA 1,2%, pero ello no se ve reflejado en un descenso de las RAG totales, RR 1,00 (0,98 – 1,01).
- En mujeres con dosis altas de estatinas se observa un aumento numérico en la mortalidad total, RR 1,32 (0,09 – 1,92) y una reducción numérica en el IM no fatal, RR 0,75 (0,50 – 1,13) en comparación con las dosis convencionales.
- Las dosis altas de estatinas incrementan los abandonos debidos a efectos adversos, RR 1,45 (1,34 – 1,58), IRA 2,5%, en comparación con las dosis convencionales.
- Debido a la falta de efecto en la mortalidad y en las RAG totales, al prescribir dosis altas de estatinas no se obtiene ningún beneficio clínico neto respecto a las dosis convencionales.

El borrador de este artículo fue enviado para su revisión a 50 expertos y médicos de atención primaria con el objeto de corregir cualquier imprecisión y asegurar que la información fuera concisa y relevante para los clínicos.

Therapeutics Letter ofrece un resumen crítico de la evidencia obtenida principalmente de ensayos clínicos controlados. Esta evidencia es aplicable a los enfermos similares a los incluidos en los ensayos y no puede generalizarse a todos los pacientes. Entre nuestras funciones, evaluamos la efectividad de nuestras actividades educativas utilizando las bases de datos PharmaCare/PharmaNet, respetando el anonimato de los médicos, farmacias o pacientes. Therapeutics Initiative se financia desde el Ministerio de Salud de British Columbia a través de una beca a la Universidad de British Columbia. Therapeutics Initiative ofrece consejo basado en la evidencia sobre farmacoterapia y no es responsable del diseño o ejecución de las políticas provinciales sobre medicamentos.

## References

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
2. Mills E, O'Regan C, Eyawo O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of > 40 000 patients. *Eur Heart J* 2011;32:1409-15.
3. Ribeiro R, Ziegelmann P, Duncan B, et al. Impact of statin dose on major cardiovascular events: a mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175, 000 patients. *Int J Cardiol* 2011; Dec 20, epub ahead of print
4. Therapeutics Initiative. Do statins have a role in primary prevention? An update. *Therapeutics Letter*. Mar-Apr 2010;77:1-2. <http://www.ti.ubc.ca/letter77>
5. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. Relative LDL-lowering Efficacy of Statin and Statin-based therapies. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm#Relative>
6. Scandinavian Simvastatin Survival Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-89.
7. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular disease events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
9. Pedersen T, Faergeman O, Kastelein J, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005;294:2437-45.
10. LaRosa J, Grundy S, Waters D, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
11. SEARCH Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomized trial. *Lancet* 2010;376:1658-69.
12. Therapeutics Initiative. Do statins have a role in primary prevention? *Therapeutics Letter*. Apr-Jun 2003;48:1-2. <http://www.ti.ubc.ca/letter48>
13. Hayward R, Hofer T, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006;145:520-30.
14. Wenger N, Lewis S, Welty F, et al. Beneficial effects of aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering in women. *Heart* 2008;94:434-39.
15. Abd T, Jacobson T. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:373-87.
16. Savovic J, Jones H, Altman D, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2012;157:429-38.
17. Wood L, Egger M, Gluud L, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008;336:601-5.

## Los daños demostrados y asociados a las estatinas (*Statins: proven and associated harms*)

*Therapeutics Letter*, 2014;89

Traducido por Juan Erviti

<http://www.ti.ubc.ca/letter89>

El número 49 de *Therapeutics Letter* (julio-septiembre 2003) concluía que “las estatinas ofrecen beneficios en mortalidad cardiovascular y total en pacientes con enfermedad vascular oclusiva clínicamente evidente (prevención secundaria)” y el número 77 (marzo-abril 2010) concluía que las estatinas no tienen un beneficio neto en salud cuando se utilizan en prevención primaria, porque reducen los efectos adversos coronarios pero no disminuyen los efectos adversos totales. Esto sugiere que hay efectos adversos no identificados ocasionados por las estatinas que anulan la reducción de efectos adversos coronarios.

En 2001 se expresó públicamente por primera vez la preocupación sobre los efectos adversos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), cuando la cerivastatina se retiró del mercado después de que su uso se asociase a 100 muertes por

problemas musculares, con una incidencia muy superior al resto de estatinas [1].

Este número examina los daños demostrados y asociados al uso de estatinas. Entendemos por daños demostrados a aquellos observados en revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Los daños asociados son los identificados a través de estudios observacionales, casos y series de casos.

## ¿Cómo actúan las estatinas?

Las estatinas inhiben el enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa al comienzo de la ruta del mevalonato. El colesterol se sintetiza a través de esta ruta, pero también otros productos esenciales para ciertas funciones del organismo, como la coenzima Q10, hemo A, proteínas isopreniladas, esteroides sexuales, corticosteroides, ácidos biliares y vitamina D.

### ¿Por qué los daños de las estatinas no son habitualmente reconocidos?

Para empezar, la mayor parte de las publicaciones se centran en los beneficios. Como resultado, el conocimiento de los daños de las estatinas es escaso [2] y muchos especialistas afirman que los efectos indeseables de las estatinas son muy inusuales [3]. En segundo lugar, la incidencia descrita de problemas habituales de las estatinas como debilidad y dolor muscular es baja en los ECA pero se han documentado cifras más alta en estudios en la práctica real [1,4]. Esto se explica, en cierta medida, por el uso de un periodo “pre-aleatorización” en algunos ECA en el que todos los pacientes reciben estatinas antes de la aleatorización y sólo los pacientes que toleran bien el fármaco son aleatorizados [5]. En tercer lugar, las alertas de la FDA o Health Canada sobre los daños inducidos por las estatinas se publican con lentitud y con recomendaciones tardías que tienen poco impacto [6].

### Advertencias canadienses y estadounidenses sobre los daños asociados a las estatinas

Desde el año 2000, Health Canada ha publicado cinco alertas relacionadas con las estatinas: rabdomiolisis y miopatía (enero 2002) [7], Crestor y rabdomiolisis (noviembre 2004) [8], situaciones clínicas que pueden aumentar el riesgo de problemas musculares asociados a las estatinas (julio 2005) [9], estatinas y pérdida de memoria (octubre 2005) [10], y estatinas y enfermedad pulmonar intersticial (octubre 2010) [11]. El 28 de febrero de 2012 la FDA revisó las fichas técnicas de las estatinas y se incluyó una advertencia sobre la posibilidad de aparición de efectos adversos “generalmente no graves y reversibles (pérdida de memoria, confusión, etc.) y un aumento de la glucemia y los niveles de glucohemoglobina (HbA1c)” [12].

### Daños demostrados de las estatinas

**Máximo nivel de evidencia: revisiones sistemáticas.** La magnitud de los daños observados en los metanálisis de ECA se muestra en el cuadro 1.

Cuadro 1. Daños de las estatinas demostrados por meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados

Resultado	Dosis de Estatina	RR or OR [95% CI]	ARI NNH	Ref.
Retirada por efectos adversos	Alta* vs baja#	1,3 [1,2, 1,4]	2,1% 47 (3,4 años)	13
Daño muscular (CK elevation >10x normal)	Alta* vs baja#	10,0 [1,3, 78,0]	0,07% 1534 (3,4 años)	13
Elevación de las enzimas hepáticas	Alta* vs baja#	4,8 [3,3, 6,2]	1,2% 86 (3,4 años)	13
Diabetes de diagnóstico reciente	Alta* vs baja#	1,12 [1,04, 1,22]	1,0% 105 (4 años)	14
Diabetes de diagnóstico reciente	Todas las dosis	1,09 [1,02, 1,17]	0,4% 250 (4 años)	15

\* Dosis alta - simvastatina 80 mg, atorvastatina 40-80 mg.

# Dosis baja - simvastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, atorvastatina 10 mg.

RR - relative risk, OR - odds ratio, ARI – aumento del riesgo absoluto,

NNH – número de personas a tratar para que se produzca un daño en una persona.

**Segundo nivel de evidencia: ECA individuales.** Algunos daños estadísticamente significativos se han observado en ECA a gran escala. Otros se han observado en ECA más pequeños diseñados para evaluar un efecto específico. Por ejemplo, en 2012 un ensayo demostró que la simvastatina y pravastatina reducen

significativamente la vitalidad e incrementan la fatiga después del ejercicio en comparación con placebo [16]. En 2013 un ECA demostró que la simvastatina empeoró significativamente el estado cardiorrespiratorio frente a placebo en pacientes con sobrepeso y obesos [17]. (Cuadro 2).

Cuadro 2. Daños de las estatinas observados en un solo ensayo clínico aleatorizado

Resultado	Dosis de estatina	RR or OR [95% CI]	ARI NNH	Ref.
Accidente cerebrovascular hemorrágico	Alta *	1,7 [1,1, 2,6]	0,9% 108 (5 años)	18
Conocimiento	Baja	Disminución		19 20
Energía, fatiga al hacer esfuerzo	Baja	Disminución Aumento		12
Condición cardiorrespiratoria	Baja	Disminución		13
Calidad del sueño	Baja	Disminución		21
Diagnóstico reciente de diabetes	Alta#	1,25 [1,05, 1,49]	0,6% 167 (1,9 años)	22

\* atorvastatina 80 mg, # rosuvastatina 40 mg

**Daños asociados a las estatinas. Tercer nivel de evidencia: estudios observacionales.** La magnitud de los daños de las

estatinas también se han estimado en estudios observacionales amplios (Cuadro 3).

Cuadro 3. Daños de las estatinas en estudios observacionales

Resultados	Dosis de estatina	RR or OR [95% CI]	ARI NNH	Ref.
Daño renal agudo	Alta* vs baja	1,34 [1,25, 1,43]	0,06% 1700 (0,25 años)	23
Insuficiencia renal aguda	Todas las dosis vs no estatinas	1,6 [1,3,1,9]	0,2% 450 (5 años)	24
Problema hepático moderado o severo	Todas las dosis vs no estatinas	1,5 [1,4, 1,7]	0,7% 150 (5 años)	24
Miopatía moderada o severa	Todas las dosis vs no estatinas	6,2 [5,, 7,3]	1,0% 100 (5 años)	24
Problemas musculoesqueléticos	Todas las dosis vs no estatinas	1,19 [1,08,1,30]	2,1% 48 (4,4 años)	25
Cataratas	Todas las dosis vs no estatinas	1,3 [1,26, 1,37]	2% 50 (5 años)	24

\*  $\geq 10$  mg rosuvastatina,  $\geq 20$  mg atorvastatina,  $\geq 40$  mg simvastatin a

#### Cuarto nivel de evidencia: casos y series de casos

A raíz de la publicación de casos y series de casos se obtiene una lista mayor y creciente de daños asociados a estatinas. Golomd y Evans lo han documentado y referenciado en detalle. Entre los efectos adversos se incluyen neuropatía periférica, disfunción sexual, ginecomastia, irritabilidad, agresividad, cambios conductuales, pérdida de memoria, depresión, psicosis, enfermedad pulmonar intersticial, insuficiencia cardiaca, síndrome de Parkinson, síndrome tipo lupus, dermatomiositis, otros síndromes autoinmunes, pancreatitis y otros [1].

#### Síntomas musculares, el efecto adverso más común de las estatinas

Los pacientes en tratamiento con estatinas pueden experimentar dolor, mialgia, debilidad o fatiga, pero estos síntomas también ocurren en personas que no están en tratamiento con estos fármacos [4]. Fernández et al [26] ofrecen un enfoque para el manejo de los pacientes con síntomas musculares asociados a las estatinas. Es importante recapacitar que las caídas en ancianos pueden deberse a los efectos adversos de las estatinas en el músculo. La incidencia de síntomas musculares en los ECA es baja [4], pero en los estudios observacionales es mayor [27]. Los síntomas musculares que interfieren con el ejercicio y el deterioro del estado cardiorrespiratorio [17] son problemáticos porque el ejercicio regular es la mejor manera de que los pacientes prevengan los episodios adversos cardiovasculares [28]. El daño muscular leve puede ser altamente prevalente, tal como se desprende de las biopsias de 10 entre 14 pacientes que tomaban estatinas y que no tenían síntomas musculares, en los que se observó un leve daño muscular ultraestructural [29]. En los pacientes con síntomas musculares se observó un mayor daño, independientemente de que la creatinacinasas estuviera elevada o no y también con independencia de que el tratamiento estuviera activo o se hubiese suspendido con anterioridad. Esto sugiere que el daño no es del todo reversible [30].

#### Implicaciones clínicas

Las estatinas actúan mediante la inhibición de una ruta enzimática crítica y, por tanto, pueden presentar muchos otros efectos, además de la reducción de la colesterolemia. El espectro completo de los daños asociados a las estatinas y su magnitud es incierto en gran medida. Sin embargo, de este análisis se puede extraer que la magnitud de los daños de las estatinas es mayor con dosis altas que con dosis bajas y que es improbable que los beneficios añadidos de las dosis altas compensen los daños en la mayor parte, si no en todas las situaciones clínicas [14]. Incluso con las dosis bajas la magnitud de los daños parece estar en el rango de 1-2%, cifra similar a los beneficios de las estatinas en prevención primaria. Los médicos deben estar vigilantes para detectar los efectos adversos de las estatinas ya que muchos de ellos son sutiles. Cuando las estatinas impiden la realización de ejercicio, los beneficios del ejercicio se pierden.

#### Conclusiones

La acción de las estatinas de reducir la síntesis de muchos compuestos, además del colesterol, puede ser problemática.

Los daños de las estatinas son, a menudo, sutiles, normalmente dependientes de la dosis, a veces graves y se requiere una actitud vigilante para poder detectarlos.

La magnitud de la mayor parte de los daños de las estatinas sigue siendo incierta a fecha de hoy.

En todos los pacientes con estatinas o en los que sean candidatos a inicio de tratamiento con estos fármacos es esencial contraponer los beneficios potenciales con los daños.

#### Notas

El borrador de este artículo fue enviado para su revisión a 60 expertos y médicos de atención primaria con el objeto de corregir cualquier imprecisión y asegurar que la información fuera concisa y relevante para los clínicos.



Therapeutics Letter ofrece un resumen crítico de la evidencia obtenida principalmente de ensayos clínicos controlados. Esta evidencia es aplicable a los enfermos similares a los incluidos en los ensayos y no puede generalizarse a todos los pacientes. Entre nuestras funciones, evaluamos la efectividad de nuestras actividades educativas utilizando las bases de datos PharmaCare/PharmaNet, respetando el anonimato de los médicos, farmacias o pacientes. Therapeutics Initiative se financia desde el Ministerio de Salud de British Columbia a través de una beca a la Universidad de British Columbia. Therapeutics Initiative ofrece consejo basado en la evidencia sobre farmacoterapia y no es responsable del diseño o ejecución de las políticas provinciales sobre medicamentos.

## Referencias

- Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8:373-418.
- Golomb BA, McGraw JJ, Evans MA, Dimsdale JE. Physician response to patient reports of adverse drug effects: implications for patient-targeted adverse effect surveillance. *Drug Saf* 2007; 30:669-675.
- Mancini GBJ, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol* 2013; 29:1553-1568.
- Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prevent Cardiol* 2014; 21:464-474.
- Anonymous. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999; 20:725-741.
- Kurdyak PA, Juurlink DN, Mamdani MM. The effect of antidepressant warnings on prescribing trends in Ontario, Canada. *Am J Public Health* 2007; 97:750-754.
- Canadian Adverse Reaction Newsletter Volume 12 · Number 1 · January 2002 [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v12n1-eng.php#rhabdomyolysis\\_and\\_myopathy](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v12n1-eng.php#rhabdomyolysis_and_myopathy)
- Health Canada is advising Canadians about a possible association between Crestor® and rhabdomyolysis. <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2004/14251a-eng.php>
- Health Canada advises consumers about important safety information on statins <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2005/13698a-eng.php>
- Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 15 • Issue 4 • October 2005 [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v15n4-eng.php#a2](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v15n4-eng.php#a2)
- Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 20 - Issue 4 - October 2010 [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v20n4-eng.php#a1](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v20n4-eng.php#a1)
- FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. February 28, 2012 found at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>
- Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007; 29:253-260.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:2556-2564.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375:735-742.
- Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, White HL. Effects of statin on energy and fatigue with exertion: Results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2012: doi:10.1001/archinternmed.2012.2171
- Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:709-714.
- Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549-559.
- Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *Am J Med* 2000; 108:538-546.
- Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, et al. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med* 2004; 117:823-829.
- Golomb BA, Kwon EK, Criqui MH, Dimsdale JE. Simvastatin but not pravastatin affects sleep: findings from the UCSD Statin Study. *Circulation* 2007; 116:847.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207.
- Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ* 2013; 346:f880.
- Hippisley-Cox H, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010; 340:c2197.
- Mansi, I, Frei CR, Pugh MJ et al. Statins and Musculoskeletal Conditions, Arthropathies, and Injuries. *JAMA Intern Med* published online June 3, 2013. doi:10.1001/jamainternmed.2013.6184.
- Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med*. 2011; 78:393-403.
- Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012; 6:208-215.
- Heran BS, Chen JMH, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD001800. DOI: 10.1002/14651858.CD001800.pub2.
- Draeger, A, Monastyrskaya, K, Mohaupt, M, et al. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia. *J Pathol*. 2006; 210:94-102.
- Mohaupt MG, Karas RH, Babiychuk EB et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ* 2009; 181:E11-E18.

## Doble antiagregación: ¿beneficiosa o dañina? (Dual antiplatelet therapy: net health benefit or harm?)

*Therapeutics Letter*, 2015; 94

<http://www.ti.ubc.ca/letter94>

Traducido por Juan Erviti

En el número 37 de *Therapeutics Letter* se publicó una revisión de los fármacos antiagregantes ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel (Plavix) y ticlopidina (Ticlid) [1]. La ticlopidina ha

dejado de estar comercializada en Canadá. El AAS ejerce su acción a través de la unión irreversible a la ciclooxigenasa de las plaquetas. El clopidogrel y otros dos fármacos nuevos, prasugrel

(Effient) y ticagrelor (Brilinta), reducen la activación y agregación plaquetar mediante la inhibición de los receptores de adenosina difosfato P2Y<sub>12</sub>. Se ha sugerido que el prasugrel y ticagrelor pueden ser una alternativa al clopidogrel en pacientes diagnosticados de síndrome coronario agudo. En el presente número se analizan los Ensayos Clínicos Aleatorios (ECAs) publicados, en los que se comparan estos dos nuevos antiagregantes frente al clopidogrel, a la vez que se ofrece información adicional disponible en las revisiones de la FDA sobre estos ECAs.

### Antecedentes

El ensayo SPS3 [2] publicado en 2012 mostró que los daños de la doble antiagregación (DA) son mayores que los beneficios tras un accidente cerebrovascular lacunar. Se dio seguimiento durante 3,4 años a 3.020 pacientes con infarto lacunar reciente tras haber sido aleatorizados a AAS 325 mg/d + clopidogrel 75 mg/d o AAS 325 mg/d + placebo. La DA aumentó la mortalidad en comparación con la AAS en monoterapia, RR=1,45 (1,10-1,93), RRA=2,3%, NNH=44 en 3,4 años. En un metanálisis de todos los ensayos de DA frente a AAS en monoterapia (n=69,644) se observó un aumento numérico de la mortalidad con la DA, HR=1,04 (0,96-1,18) [3]. Un estudio publicado recientemente [4] comparó ticagrelor 60 o 90 mg 2 veces al día + AAS 75-150 mg/d frente a AAS en monoterapia. No se encontraron diferencias en mortalidad y, cuando se añadió al metanálisis no cambiaba la conclusión del mismo. En 2015 se publicó un metanálisis realizado en pacientes a los que se les había implantado un stent liberador de fármacos y se observó un aumento en la mortalidad en los pacientes que llevaban más de 1 año con DA respecto a los que llevaban menos de un año, HR=1,22 (1,02-1,45) [5].

La DA está indicada en el tratamiento temprano de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), que incluye la angina inestable (AI), infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), con o sin revascularización con intervención coronaria percutánea (ICP) [6-10].

### Clopidogrel (Plavix)

Nuestros conocimientos del clopidogrel en este contexto se basan fundamentalmente en el ensayo CURE [11]. La adición de clopidogrel al AAS no redujo la mortalidad total y no se ofrecieron datos sobre los efectos adversos graves. La DA redujo la incidencia de infarto de miocardio, RR=0,77 (0,67-0,89), RRA=1,5%, pero aumentó la incidencia de hemorragia grave, RR=1,38 (1,13-1,67), IRA=1%. En nuestra evaluación de este ensayo observamos que la mitad de los efectos beneficiosos cardiovasculares se dieron durante las primeras 24 horas después de la dosis de carga de clopidogrel y casi todos los beneficios ocurrieron durante los primeros 30 días de tratamiento.

### Prasugrel (Effient)

El prasugrel fue aprobado por Health Canada en 2010 para la administración conjunta con AAS en pacientes con SCA. No se recomienda en personas mayores de 75 años debido al aumento del riesgo de sangrado. La aprobación se basó en los resultados de un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico TRITON-TIMI 38, que comparó los efectos de prasugrel + AAS frente a clopidogrel + AAS en 13.608 pacientes con SCA e ICP programada [12]. Los investigadores concluyeron que el

prasugrel 10 mg/d reduce los episodios isquémicos en comparación con el clopidogrel, pero incrementa las hemorragias graves. El beneficio del prasugrel vino dado por una disminución de la incidencia de infarto de miocardio no fatal (IAMNF). El 60% de los IAMNF ocurrieron en las primeras 24 horas tras la ICP (perioperatoria) y se determinó por la elevación asintomática de enzimas cardíacas. Ello es de relevancia clínica incierta pero claramente menos peligroso que un infarto de miocardio sintomático. El prasugrel no redujo la muerte cardiovascular ni el ictus en comparación con clopidogrel, mientras que incrementó las hemorragias graves en un 0,6% (incluidas las de riesgo vital y fatales). Hubo más pacientes que abandonaron el tratamiento con prasugrel que con clopidogrel debido a efectos adversos, hemorragias incluidas.

La revisión realizada por la FDA muestra su preocupación sobre algunos problemas metodológicos y concluye que deberían moderarse los resultados clínicos mostrados en el estudio. La proporción de pacientes perdidos para el seguimiento fue del 4,9% (clopidogrel) y 5,1% (prasugrel) [13].

Se puede evaluar el impacto clínico global del prasugrel frente a clopidogrel a través de sus resultados en mortalidad total y efectos adversos graves (EAG). En el ensayo TRITON-TIMI 38 no se encontraron diferencias en mortalidad total, RR=0,95 (0,78-1,16) ni en los efectos adversos graves, RR=1,02 (0,96-1,08). De forma análoga, 5 años después de la publicación del ensayo TRITON-TIMI 38, se conocieron los resultados del ensayo TRILOGY ACS entre prasugrel y clopidogrel en AI / IAMSEST sin revascularización programada. No se observaron diferencias en la variable principal (mortalidad coronaria o infarto no fatal o ictus) [14]. Tampoco hubo diferencias en la mortalidad global y no se ofreció información sobre los efectos adversos graves.

### Ticagrelor (Brilinta)

La Agencia Health Canada autorizó el ticagrelor en 2011 para su administración conjunta con AAS en pacientes con SCA. La aprobación se basó en el ensayo PLATO que comparaba ticagrelor + AAS frente a clopidogrel + AAS en 18.624 pacientes con SCA (AI / IAMSEST / IAMCEST) tratados con ICP, revascularización coronaria o solo medicación [15]. El ticagrelor 90 mg dos veces al día redujo la incidencia en la variable principal (mortalidad cardiovascular o infarto o ictus) tras 12 meses: 9,8% (ticagrelor) frente a 11,7% (clopidogrel), HR=0,84 (0,77-0,92), RRA= 1,9%, NNT=53. La mortalidad total fue del 4,5% (ticagrelor) frente al 5,9% (clopidogrel), HR=0,78 (0,69-0,89), RRA=1,4%, NNT=71.

Sin embargo, la revisión de la FDA documenta una serie de irregularidades en la notificación de efectos adversos graves (incluidas las muertes) que lleva a cuestionar los hallazgos [16]. La mortalidad fue numéricamente mayor con ticagrelor en centros de Norteamérica y fue inferior solo en los países de fuera de Norteamérica. Se rompió el ciego en, al menos, 452 pacientes, cifra muy superior a la diferencia numérica de 107 individuos en la variable de mortalidad total o 150 casos en la variable principal. También hubo importantes pérdidas de seguimiento: 19,7% (ticagrelor) y 18,1% (clopidogrel).

En contraste con la publicación del ensayo PLATO, la FDA concluyó que el ticagrelor incrementa las hemorragias leves y

graves frente a clopidogrel (IRA=1,5%, NNH=66) [16]. El ticagrelor también presentó una mayor tasa de abandonos por efectos adversos, IRA=2%, principalmente por disnea o epistaxis. No se pudo evaluar el impacto neto global del ticagrelor ya que no se notificaron los efectos adversos graves de forma adecuada. Para preparar este artículo contactamos con los autores del ensayo PLATO y con la compañía propietaria del ticagrelor para pedir los datos de efectos adversos totales, pero no hemos recibido respuesta a fecha de hoy. Seguimos sin tener claro cuál es la relación beneficio/riesgo del ticagrelor frente al clopidogrel. Esta incertidumbre podría resolverse con ensayos clínicos independientes.

### Conclusiones

- A la hora de evaluar e interpretar los resultados de los ensayos se puede encontrar una información adicional valiosa en la FDA, [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
- La doble antiagregación a largo plazo (frente a AAS en monoterapia) no reduce la mortalidad global, mientras que la incrementa en determinadas circunstancias.
- Todos los antiagregantes aumentan el sangrado, lo que reduce su beneficio neto.
- La doble antiagregación está indicada tras un síndrome coronario agudo. Debería iniciarse inmediatamente y continuarse durante un año. La mayor parte del beneficio se consigue en los primeros 30 días.
- No está claro si el prasugrel o ticagrelor presentan ventajas o desventajas en comparación con clopidogrel.

### Notas

El borrador de este artículo fue enviado para su revisión a 60 expertos y médicos de atención primaria con el objeto de corregir cualquier imprecisión y asegurar que la información fuera concisa y relevante para los clínicos.

Therapeutics Initiative se financia desde el Ministerio de Salud de British Columbia a través de una beca a la Universidad de British Columbia. Therapeutics Initiative ofrece consejo basado en la evidencia sobre farmacoterapia y no es responsable del diseño o ejecución de las políticas provinciales sobre medicamentos.

### Referencias

1. Therapeutics Initiative. Antiplatelet Chemoprevention of Occlusive Vascular Events and Death Therapeutics Letter. 2000 (Sep-Oct); 37: 1-2. [\[LINK\]](#)
2. The SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367(9): 817-25.
3. Elmariah S, Mauri L, Doros G et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2015; 385(9970): 792-8.
4. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372(19): 1791-800.
5. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2015; 385(9985): 2371-82.
6. Hamm CW, Bassand JP, Agewell S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2999-3054.
7. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-2619.
8. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130(25): 2354-94.
9. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127(4): e362-425.
10. Tanguay JF, Bell AD, Ackman ML, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the use of antiplatelet therapy. *Can J of Cardiol* 2013; 29(11): 1334-45.
11. The CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7): 494-502.
12. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357(20): 2001-15.
13. U.S. Food and Drug Administration. Prasugrel Medical Review. NDA 022307 [Internet]. 2009 [cited 2014 October 19]. Available from [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/022307s000TOC.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022307s000TOC.cfm)
14. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al.; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367(14): 1297-309.
15. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1045-57.
16. U.S. Food and Drug Administration. Ticagrelor Medical Review. NDA 022433 [Internet]. 2011 [cited 2014 October 20]. Available from [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/022433Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433Orig1s000MedR.pdf)

## Solicitud y retiros del mercado

### Advertencia de la FDA sobre la prescripción de gotas óticas para el dolor de oídos (*Warning From FDA on Prescription Ear Drops for Ear Pain*)

*Worst Pills, Best Pills*, julio 2015

Traducido por Salud y Fármacos

A continuación os presentamos una alerta importante para aquellos pacientes que utilizan gotas óticas de venta con receta para el dolor y la inflamación de los oídos.

El 1 de julio de 2015, la FDA emitió una actualización para los consumidores en la que anunciaba que la agencia solicitará a los productores que interrumpan la venta de 16 tipos de gotas óticas de venta con receta [1]. Estos fármacos se han comercializado durante años pero la FDA nunca los ha aprobado como seguros y efectivos [2]. Los fármacos han permanecido en el mercado durante mucho tiempo gracias a que durante muchos años ha habido lagunas regulatorias que la FDA ha empezado lentamente a abordar [3].

Las gotas óticas de venta con receta que se incluyen en la advertencia de la FDA se emplean para el alivio del dolor, infección e inflamación de los oídos. La FDA señaló que estos fármacos a menudo se administran a niños pequeños con infecciones de oídos y otros trastornos que producen dolor e inflamación ótica [4].

Los colirios óticos que contienen las siguientes combinaciones de ingredientes activos no están aprobados por la FDA:

- benzocaína.
- benzocaína y antipirina.
- benzocaína, antipirina, y acetato de zinc.
- benzocaína, cloroxileno, e hidrocortisona.
- chloroxileno y pramoxina.
- chloroxileno, pramoxina, e hidrocortisona.

La FDA ordenó a las compañías que interrumpieran la fabricación de estos productos o afrontarían acciones legales criminales y civiles, incluyendo el embargo de los fármacos [5]. La agencia ha recibido al menos cinco informes de reacciones alérgicas a fármacos que contienen estos ingredientes, incluyendo inflamación rápida de los oídos, ojos, cara, cuello y/o boca. La benzocaína, uno de los ingredientes activos en algunas gotas óticas, producen una reacción sanguínea rara pero potencialmente mortal conocida como metahemoglobinemia. La FDA informó que se conoce al menos un caso en que el niño desarrolló metahemoglobinemia tras recibir gotas óticas con benzocaína, lo que acabó causándole la muerte.

### Lo que puede hacer

Si usted o un conocido suyo utiliza un producto ótico que contiene alguno de los ingredientes activos mencionados anteriormente, consulte a su médico para que le ofrezca otras alternativas terapéuticas aprobadas por la FDA [6]. Hay muchos fármacos aprobados por la FDA para las infecciones de oído medio y externo, además de otros productos de venta sin receta que son efectivos para la prevención del oído del nadador (otitis externa) y la acumulación de cerumen [7]. Estos productos son mejores alternativas para los consumidores, ya que la aprobación de la FDA asegura que los colirios óticos han sido sometidos a estudios de seguridad, efectividad y control de calidad [8].

Para ver el comunicado de seguridad de la FDA, visite el siguiente enlace:

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm453087.htm>

### Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA: Use Only Approved Prescription Ear Drops . 1 de julio de 2015.  
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm453087.htm>.

2. *Ibid.*

3. Food and Drug Administration. Guidance for FDA Staff and Industry: Marketed Unapproved Drugs – Compliance Policy Guide. 19 de septiembre de 2011.  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070290.pdf>.
4. Food and Drug Administration. Unapproved Prescription Ear Drop (Otic) Products: Not FDA Evaluated for Safety, Effectiveness and Quality. 1 de julio de 2015.  
[http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm453430.htm?source=govdelivery&utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm453430.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery).
5. *Ibid.*
6. Food and Drug Administration. FDA: Use Only Approved Prescription Ear Drops. 1 de julio de 2015.  
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm453087.htm>
7. *Ibid.*
8. *Ibid.*

**Ketoconazol. Public Citizen solicita a la FDA la retirada de fármaco antifúngico oral (Public Citizen Petitions FDA for Removal of Oral Anti-Fungal Drug)**  
*Worst Pills Best Pills Newsletter* artículo de julio de 2015  
Traducido por Salud y Fármacos

En febrero, Public Citizen solicitó a la FDA la retirada de todas las fórmulas orales del antifúngico ketoconazol del mercado estadounidense debido a que los riesgos del fármaco superan sus cuestionables beneficios en el tratamiento de las infecciones fúngicas. Las fórmulas no orales de ketoconazol, como cremas, no presentan los mismos riesgos [1].

Ketoconazol oral, aprobado en 1981 para el tratamiento de infecciones fúngicas, se asocia con daño hepático fatal, trastornos de la glándula adrenal y múltiples interacciones farmacológicas. En julio de 2013, la FDA emitió un comunicado de seguridad en el que restringía los usos aprobados de ketoconazol oral, pero Public Citizen obtuvo un memorándum interno de la agencia en el que la Oficina de Seguimiento y Epidemiología de la FDA recomendaba a la agencia que retirara el fármaco del mercado. El equipo señaló que, para todos los usos de ketoconazol oral aprobados por la FDA existen múltiples tratamientos más seguros e igual o más eficaces. Para leer esta solicitud, visite la página [www.citizen.org/hrg2241](http://www.citizen.org/hrg2241).

### Referencias

1. Public Citizen. Petition to the FDA to Ban All Oral Forms of the Anti-Fungal Drug Ketoconazole. 24 de febrero de 2015.  
<http://www.citizen.org/hrg2241>. Acceso el 21 de abril de 2015.

## Cambios al etiquetado/ficha técnica

**Canaflozina. La FDA revisa la etiqueta del medicamento para diabetes canagliflozina (Invokana, Invokamet) para incluir actualizaciones sobre el riesgo de fracturas óseas y nueva información sobre la disminución de la densidad mineral ósea**

FDA, 10 de septiembre de 2015

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm462515.htm>

La FDA ha reforzado la advertencia del medicamento para la diabetes tipo 2 canagliflozina (Invokana, Invokamet) que se relaciona con el aumento en el riesgo de fracturas óseas, y agregó nueva información sobre la disminución de la densidad mineral ósea. La densidad mineral ósea se relaciona con la fortaleza de los huesos de una persona. Para abordar estas inquietudes de

seguridad, agregamos una nueva Advertencia y Precaución y revisamos la sección Reacciones Adversas de las etiquetas de los medicamentos Invokana e Invokamet.

Los profesionales de la salud deben considerar los factores que contribuyen al riesgo de fractura antes de iniciar el tratamiento con canagliflozina. Los pacientes deben hablar con los profesionales de la salud acerca de los factores que pueden aumentar el riesgo de fractura ósea. Los pacientes no deben dejar de tomar o cambiar los medicamentos para diabetes sin consultar primero a su profesional de la salud.

La canagliflozina es un medicamento de venta bajo receta médica que se utiliza junto con la dieta y los ejercicios para disminuir el nivel de azúcar en sangre en adultos con diabetes tipo 2. Perteneció a una clase de medicamentos denominados inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Si no se trata, la diabetes tipo 2 puede llevar a problemas graves, incluida la ceguera, daño neuronal y renal, y enfermedad cardíaca. La canagliflozina reduce el azúcar en sangre al hacer que los riñones eliminen azúcar del cuerpo a través de la orina. Está disponible como un producto de ingrediente único bajo la marca comercial Invokana y también en combinación con el medicamento para diabetes metformina bajo el nombre comercial Invokamet.

La información acerca del riesgo de fracturas óseas ya estaba en la sección *Reacciones Adversas* de la etiqueta del medicamento al momento de la aprobación de canagliflozina. Basándonos en la información actualizada sobre fracturas óseas de varios estudios clínicos, revisamos la etiqueta del medicamento y agregamos una nueva *Advertencia y Precaución*. Los datos adicionales confirman la conclusión que las fracturas ocurren más frecuentemente con canagliflozina que con el placebo, que es un tratamiento con ingredientes inactivos. Las fracturas pueden ocurrir tan pronto como 12 semanas después de comenzar a tomar el medicamento. En los estudios clínicos, cuando el traumatismo ocurrió antes que una fractura, en general fue menor, como una caída desde una altura no mayor de la propia altura.

Además, hemos agregado nueva información acerca del riesgo de la disminución de densidad mineral ósea a la etiqueta de canagliflozina. Un estudio clínico que exigimos que realizara un fabricante de canagliflozina evaluó los cambios a la densidad mineral ósea durante dos años en 714 personas mayores y demostró que la canagliflozina ocasionó mayor pérdida de densidad mineral ósea en la cadera y en la columna lumbar que un placebo. Esta nueva información de seguridad se agregó a la sección *Reacciones Adversas* de la etiqueta del medicamento.

Continuamos evaluando el riesgo de fracturas óseas con otros medicamentos en la clase de inhibidores del SGLT2, que incluye dapagliflozina (Farxiga, Xigduo XR) y empagliflozina (Jardiance, Glyxambi, Synjardy), para determinar si son necesarios más estudios o cambios adicionales en las etiquetas.

Nota del Editor. Ver también

[https://sinaem.agedmed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2015/DHPC\\_def\\_initiva\\_glifozinas\\_09\\_07\\_2015.pdf](https://sinaem.agedmed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2015/DHPC_def_initiva_glifozinas_09_07_2015.pdf)

**Clozapina. La FDA modifica el monitoreo de la neutropenia asociada con clozapina, un medicamento para la esquizofrenia; aprueba el nuevo programa REMS compartido para todos los medicamentos con clozapina**

FDA, 15 de septiembre de 2015

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm463261.htm>

La FDA está realizando cambios a los requisitos para el monitoreo, prescripción, despacho y recepción de clozapina, un medicamento para la esquizofrenia, para abordar las inquietudes de seguridad continuas y el conocimiento actual sobre una condición seria de la sangre denominada neutropenia severa. La neutropenia severa es un número peligrosamente bajo de neutrófilos, los glóbulos blancos que ayudan a combatir las infecciones. La neutropenia severa puede representar una amenaza para la vida.

El tratamiento con clozapina puede mejorar los síntomas de esquizofrenia en pacientes que no responden adecuadamente a los tratamientos antipsicóticos estándar. Los síntomas de esquizofrenia incluyen escuchar voces, ver cosas que no están allí y ser desconfiado o retraído. La clozapina también es efectiva para reducir el riesgo de conducta suicida repetida en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Anteriormente comunicamos la información de seguridad relacionada con clozapina en febrero de 2011 (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243903.htm>).

Existen dos partes en los cambios a los requisitos para el tratamiento de pacientes con clozapina. Primero, hemos aclarado y mejorado la información de prescripción para clozapina que explica cómo realizar el monitoreo de pacientes para detectar neutropenia y manejar el tratamiento con clozapina. En segundo lugar, aprobamos una nueva estrategia compartida de evaluación y mitigación de riesgos (REMS, por sus siglas en inglés) denominada el Programa REMS para clozapina. La información de prescripción revisada del Programa REMS para clozapina mejorará el monitoreo y manejo de pacientes con neutropenia severa. Se espera que el REMS compartido también reduzca la carga y posible confusión relacionada con tener registros separados para medicamentos con clozapina individuales. Los requisitos para el monitoreo, prescripción, despacho y recepción de todos los medicamentos con clozapina ahora están incorporados en el Programa REMS para clozapina.

El Programa REMS para clozapina reemplaza los seis registros de clozapina existentes que mantienen los fabricantes individuales de clozapina. El REMS compartido exige que los prescriptores, farmacias y pacientes se inscriban en un programa centralizado único. Los pacientes que actualmente se tratan con clozapina se transferirán automáticamente al Programa REMS para clozapina. Con el objeto de prescribir y despachar clozapina, se exigirá que los prescriptores y farmacias estén certificados en el Programa REMS para clozapina según un cronograma específico de transición que comienza el *12 de octubre de 2015* (consulte la sección Información Adicional para Prescriptores y la sección Información Adicional para Farmacias para obtener más detalles).

Las recomendaciones de monitoreo para detectar la neutropenia ocasionada por el tratamiento con clozapina han cambiado. La clozapina puede reducir el número de neutrófilos en sangre, en

algunos casos provocando una neutropenia severa. Como se describe en la información revisada de prescripción para clozapina, y en el Programa REMS (evaluación y mitigación de riesgos) de clozapina, la neutropenia será monitoreada únicamente por el conteo absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés), en lugar de hacerlo en conjunto con el conteo de glóbulos blancos. Además, en el Programa REMS de clozapina, los requisitos para el ANC se modifican de manera tal que los pacientes podrán continuar con el tratamiento con clozapina con un ANC más bajo, un cambio que permitirá la continuación del tratamiento para un número mayor de pacientes. Además, los pacientes con neutropenia étnica benigna (BEN, por sus siglas en inglés), que anteriormente no eran elegibles para el tratamiento con clozapina, ahora podrán recibir el medicamento. La información revisada de prescripción facilita la capacidad de los prescriptores de tomar decisiones individualizadas de tratamiento si determinan que el riesgo de enfermedad psiquiátrica es mayor que el riesgo de neutropenia recurrente severa, especialmente en pacientes para quienes la clozapina puede ser el antipsicótico de último recurso.

**Mebutato de ingenol. La FDA advierte sobre los eventos adversos severos por la aplicación del gel Picato (mebutato de ingenol) para una afección de la piel; requiere cambios en la etiqueta**

FDA, 21 de agosto de 2015

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm459848.htm>

La FDA advierte sobre reportes de reacciones alérgicas severas y herpes zóster (culebrilla) asociados con el uso del gel Picato (mebutato de ingenol). Picato se utiliza para tratar la queratosis actínica, una lesión escamosa con costras de la piel que puede ser de color rojo o amarillo.

Además, hemos recibido reportes de casos que involucran lesiones oculares y reacciones cutáneas severas asociadas con la aplicación del gel Picato. Algunos casos estuvieron asociados con que el gel Picato no se utiliza de acuerdo con las instrucciones de uso que se indican en la etiqueta. Como resultado, exigimos realizar cambios a la etiqueta para advertir acerca de los nuevos riesgos de seguridad y para proporcionar instrucciones adicionales sobre la aplicación segura y adecuada del producto.

Los pacientes deben usar el gel Picato según la prescripción de los profesionales de la salud, y no utilizarlo sobre un área de piel más grande o por un período de tiempo más largo que el indicado en la etiqueta del medicamento. Además, los pacientes deben evitar aplicar el gel en, cerca o alrededor de la boca, labios y área de los ojos. Ha ocurrido la transferencia accidental del gel Picato de las manos incluso después del lavado, incluyendo mediante la aplicación de maquillaje y la colocación de lentes de contacto. La aplicación de gel Picato de una manera distinta a la recomendada en la etiqueta del producto ha estado asociada con severas reacciones cutáneas y lesiones oculares (consultar la información adicional en la sección Pacientes).

Los pacientes que experimenten una reacción alérgica severa deben dejar de utilizar gel Picato y buscar atención médica inmediata. La reacción alérgica puede incluir opresión en la garganta, dificultad para respirar, sensación de desmayo o

hinchazón de los labios o la lengua. Los pacientes también deben dejar de usar el producto y comunicarse con el profesional de la salud si desarrollan urticaria, picazón o una erupción cutánea severa. Si ocurre la exposición accidental de los ojos, enjuague los ojos completamente con agua y busque atención médica.

La queratosis actínica, que se trata con gel Picato, es una lesión escamosa con costras de la piel que puede ser de color rojo o amarillo. Las lesiones se ubican típicamente en áreas expuestas al sol como el rostro, cuero cabelludo, dorso de las manos y el pecho. La mayoría de estas lesiones no son dañinas. Sin embargo, la queratosis actínica puede ocasionalmente convertirse en cáncer de piel.

Revisamos los casos posteriores a la venta que se presentaron en el Sistema para Reportar Eventos Adversos de la FDA (FAERS, por sus siglas en inglés) para el gel Picato. En algunos casos, las lesiones oculares y reacciones cutáneas severas ocurrieron cuando la aplicación del producto no se hizo de acuerdo con las instrucciones que se encuentran en la etiqueta. Otros casos describían severas reacciones alérgicas, incluyendo la anafilaxis. También se reportó herpes zóster.

**Mirabegrón (Betmiga). Nuevas recomendaciones sobre el riesgo del aumento de la presión arterial**

Astellas, 7 de septiembre de 2015

<https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2015/DH/CP-Betmiga-07-septiembre-2015.pdf>

Se han notificado casos graves de hipertensión y aumento de la presión arterial en pacientes en tratamiento con mirabegrón.

Actualmente mirabegrón está contraindicado en pacientes con hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial sistólica  $\geq 180$  mm Hg y/o presión arterial diastólica  $\geq 110$  mm Hg.

Tome la presión arterial antes de iniciar el tratamiento y contrólela regularmente durante este, especialmente en pacientes con hipertensión.

Nota: Información adicional en el enlace proporcionado

**La FDA advierte del riesgo de sufrir daños hepáticos graves con los tratamientos de Viekira Pak y Technivie contra la hepatitis C**

FDA, 10 de octubre de 2015

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm469358.htm>

La FDA está advirtiendo que los tratamientos de Viekira Pak y Technivie contra la hepatitis C pueden causar daños hepáticos graves, sobre todo en pacientes con una enfermedad del hígado subyacente en etapa avanzada. En consecuencia, estamos exigiéndole al fabricante que añada nueva información sobre este riesgo de seguridad a las etiquetas de información farmacológica.

Los pacientes que toman estos medicamentos deben acudir de inmediato a su profesional de la salud si presentan fatiga, debilidad, pérdida de apetito, náuseas y vómito, ojos o piel amarillos, o heces de color claro, pues pueden ser indicio de

daños hepáticos. Los pacientes no deben dejar de tomar estos medicamentos sin antes consultar con su profesional de la salud. Suspender el tratamiento antes de tiempo puede causar resistencia a otros medicamentos contra la hepatitis C. Los profesionales de la salud deben vigilar de cerca los indicios y síntomas de empeoramiento de las enfermedades del hígado, tales como ascitis, encefalopatía hepática, sangrado variceal o un aumento en el nivel de bilirrubina directa en la sangre.

El Viekira Pak y el Technivie se usan para tratar la hepatitis C crónica, una infección viral que puede durar para toda la vida, así como acarrear serios problemas hepáticos y de salud, incluyendo cirrosis, cáncer de hígado y la muerte. Estos medicamentos reducen la concentración del virus de la hepatitis C en el organismo al impedir su multiplicación, y pueden frenar el avance de la enfermedad.

Nuestra evaluación de los efectos adversos dados a conocer a la base de datos del Sistema de Denuncia de Efectos Adversos (FAERS, por sus siglas en inglés) de la FDA y al fabricante de estos medicamentos, AbbVie, identificó casos de descompensación e insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis hepática subyacente que tomaban estos medicamentos. Algunos de estos casos resultaron en un trasplante de hígado o en la muerte. Se informó de estos graves resultados más que nada en pacientes que estaban tomando Viekira Pak y presentaban

indicios de cirrosis en etapa avanzada aun antes de comenzar el tratamiento.

Desde la aprobación del Viekira Pak en diciembre de 2014 y del Technivie en julio de 2015, se considera posible o probable que por lo menos 26 de los casos remitidos al FAERS a nivel mundial estén relacionados con uno u otro de estos medicamentos. En la mayoría de los casos, el daño hepático tuvo lugar en 1 a 4 semanas a partir de iniciado el tratamiento. Algunos se presentaron en pacientes para los cuales estos medicamentos estaban contraindicados o no eran recomendados (ver el Resumen de los datos). El FAERS únicamente incluye las denuncias presentadas ante la FDA, así que es probable que haya casos adicionales que desconozcamos.

Estamos exigiéndole a AbbVie que incluya información sobre los efectos adversos graves de daños hepáticos en las secciones de *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, Experiencia posterior a la comercialización y Problemas hepáticos* de la etiqueta de información farmacológica del Viekira Pak y del Technivie.

Instamos a los profesionales de la salud y a los pacientes a informar al programa MedWatch de la FDA sobre los efectos secundarios que involucren al Viekira Pak o al Technivie, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice “Comuníquese con la FDA”.

## Reacciones Adversas e Interacciones

### Canadá emite advertencias sobre fármacos contra el Alzheimer (Canada Issues Warnings on Alzheimer's Disease Drugs)

*Worst Pills Best Pills Newsletter* artículo de junio de 2015

Traducido por Salud y Fármacos

Para obtener la información más exacta y actualizada sobre los medicamentos más prescritos, a veces merece la pena echar un vistazo a cómo actúan las agencias reguladoras de otros países, especialmente porque algunas están más atentas que la FDA.

Recientemente, Health Canada, el equivalente canadiense de la FDA, alertó a médicos y pacientes sobre los problemas de seguridad de los fármacos utilizados comúnmente contra el Alzheimer. El Grupo de Investigación Sanitaria de Public Citizen clasifica a ambos fármacos como “No usar”.

### Dos efectos secundarios de donepezilo

El 21 de enero de 2015, Health Canada emitió una advertencia sobre dos efectos adversos raros pero potencialmente muy graves del donepezilo (Aricept, Aricept-23) [1].

Donepezilo se aprobó para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En Estados Unidos más de 20 compañías diferentes comercializan las versiones genéricas del fármaco [2].

Donepezilo se comercializa en monoterapia o, a partir de diciembre de 2014, en combinación con memantina (Namzaric), otro fármaco aprobado para la enfermedad de Alzheimer [3]. Hace tiempo que clasificamos al fármaco donepezilo con la calificación "No usar" debido a su pobre eficacia.

La primera advertencia de Health Canada hace referencia al riesgo de rhabdomiolisis, un trastorno que produce la rotura de los músculos. Entre los síntomas se incluyen dolor muscular, fiebre, debilidad, náuseas y oscurecimiento de la orina. Si permanece sin tratamiento, puede producir insuficiencia renal y alteraciones del ritmo cardíaco [4]. El riesgo se incrementa si el paciente toma otros fármacos que también pueden producir rhabdomiolisis como efecto secundario, como estatinas, antipsicóticos y ciertas clases de antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina) [5].

La segunda advertencia trata sobre el riesgo de una enfermedad potencialmente mortal conocida como el síndrome neuroléptico maligno (SNM). Entre los síntomas del SNM se incluyen fiebre, cambios del estado mental, agitación, delirio y rigidez muscular (que, a su vez, puede producir rhabdomiolisis).

Health Canada identificó un total de 88 casos de rhabdomiolisis (tres mortales) y 67 casos del SNM (nueve mortales) en todo el mundo que se habían notificado al fabricante de los productos de marca comercial de donepezilo. En la mayoría de los casos, los pacientes presentaban solo uno de estos trastornos, pero algunos pacientes padecían ambos trastornos. La FDA aún no ha emitido ninguna advertencia similar sobre estos dos eventos adversos graves.

### Reacciones alérgicas a la galantamina

El 18 de noviembre de 2014, Health Canada [6] advirtió que el fármaco galantamina (Razadyne, Razadyne ER) para la

enfermedad de Alzheimer se ha asociado con reacciones cutáneas raras pero graves y potencialmente mortales. Estas reacciones cutáneas pueden incluir:

- Erupción cutánea grave con ampollas y descamación, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales.
- Erupción cutánea de color rojizo cubierta con pequeños granos rellenos de pus que pueden extenderse por el cuerpo, y en ocasiones acompañado de fiebre.
- Erupción cutánea que puede formar ampollas con manchas que se asemejan a pequeñas dianas [7].

La más peligrosa de estas reacciones es la erupción cutánea con ampollas y descamación, que puede ser indicativa del síndrome Stevens-Johnson. Este síndrome, que constituye una emergencia médica, produce daño cutáneo similar al causado por quemaduras graves y normalmente requiere hospitalización.

La FDA aún no ha emitido advertencias similares sobre estos productos a los proveedores sanitarios en Estados Unidos.

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen también clasificó galantamina como “No Usar” debido a su mínima eficacia y a su asociación con efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares [8].

### Lo que puede hacer

Si usted o uno de sus seres queridos toma algunos de estos dos fármacos, póngase en contacto con el especialista correspondiente para hablar de la interrupción del tratamiento con el fármaco. No interrumpa ninguna medicación sin consultar previamente con su médico.

Si usted o uno de sus seres queridos nota alguna de los síntomas mencionados anteriormente durante el tratamiento con uno de estos fármacos, busque atención médica de inmediato.

Asegúrese de notificar los eventos adversos graves al programa de notificación de eventos adversos

### Referencias

1. Health Canada. Summary safety review — Aricept (donepezil) — risk of rhabdomyolysis and neuroleptic malignant syndrome. 21 de enero de 2015. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/aricept-eng.php>. Acceso el 5 de febrero de 2015.
2. Food and Drug Administration. Orange book: Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. Actualizado en diciembre de 2014. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.cfm>. Acceso el 5 de febrero de 2015.
3. Food and Drug Administration. Drugs@FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>. Acceso el 5 de febrero de 2015.
4. Health Canada. Summary safety review — Aricept (donepezil) — risk of rhabdomyolysis and neuroleptic malignant syndrome. 21 de enero de 2015. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/aricept-eng.php>. Acceso el 5 de febrero de 2015.
5. Health Canada. Alzheimer's drug Aricept (donepezil) - New warnings on the serious risks of muscle breakdown and of a neurological disorder. 21 de enero de 2015. <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/43469a-eng.php>. Acceso el 5 de febrero de 2015.
6. Healthy Canadians. REMINYL ER (galantamine hydrobromide) - New Safety Information Regarding the Risk of Serious Skin Reactions - For the Public. 18 de noviembre de 2014.

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/42237a-eng.php>. Acceso el 1 de diciembre de 2014.

7. Healthy Canadians. REMINYL ER (galantamine hydrobromide) - New Safety Information Regarding the Risk of Serious Skin Reactions - For the Public. 18 de noviembre de 2014. <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/42237a-eng.php>. Acceso el 1 de diciembre de 2014.
8. WorstPills.org. Drug profile — galantamine. [http://www.worstpills.org/member/drugprofile.cfm?m\\_id=129](http://www.worstpills.org/member/drugprofile.cfm?m_id=129). Acceso el 1 de diciembre de 2014.

**Agomelatina con o sin cartilla para los pacientes: a descartar** (*Agomélatine avec ou sans “livret-patient”: à écarter*)  
*La Revue Prescrire* 2015;35(381):502  
Traducido por Salud y Fármacos

A principios de 2015 las autoridades sanitarias europeas decidieron mantener la agomelatina en el mercado a pesar de sus graves efectos adversos, especialmente hepáticos, argumentando que se pondría a disposición de los pacientes una cartilla sanitaria. Una medida sin interés para los pacientes.

La agomelatina, (Valdoxan) un agonista de los receptores de la melatonina, está autorizada en la Unión Europea desde 2009 para tratar la depresión, con una eficacia clínica incierta más allá del efecto placebo [1].

El perfil de sus efectos indeseables es amplio: hepatitis y pancreatitis; problemas neuropsíquicos como suicidios, agresiones, convulsiones; rhabdomyolisis; reacciones cutáneas graves y trastornos del ritmo cardíaco [1,2].

### Ineficacia de las medidas tomadas por los poderes públicos sobre el riesgo hepático

Desde que la agomelatina salió al mercado se ha tenido que actualizar y reforzar varias veces la información sobre sus riesgos hepáticos y las modalidades de seguimiento de la función hepática en el Resumen de características europeas (RCP) de Valdoxan [3,4].

Pero estas medidas no han tenido efecto, según el último informe periódico actualizado de farmacovigilancia (PSUR) proporcionado por la Agencia Europea del Medicamento. La vigilancia hepática ha sido poco frecuente y no ha habido reducción en las notificaciones de daños hepáticos graves [5].

### Ultima medida: una cartilla médica en lugar de la retirada del mercado.

Esta situación llevó a que a finales de 2014 las autoridades sanitarias europeas reforzaran, por enésima vez, las medidas concernientes a la toxicidad hepática de Valdoxan, con el lanzamiento de una cartilla para el paciente que debe ser distribuida por los cuidadores.

Según nuestro análisis de este documento, que ha sido validado por la Agencia Francesa de productos para la salud (ANSM), no aporta información válida que apoye la hipótesis de que su distribución redundará en una reducción de los efectos hepáticos graves originados por su uso. Menciona, de forma minimalista que “Agomelatina podría conllevar modificaciones de las funciones del hígado”, sin precisar la gravedad de este efecto indeseado. Contiene también una lista de síntomas relacionados



con daño hepático y una tabla en la que se pueden anotar los resultados de los niveles sanguíneos de las transaminasas ALAT y ASAT (por sus siglas en francés), siguiendo un calendario de monitoreo [5,6,7].

En resumen. Con cartilla o sin ella, la mejor manera de prevenir los riesgos hepáticos de la Agomelatina es no exponer a los pacientes. La presentación de una cartilla no cambia el balance beneficio/riesgo desfavorable para la Agomelatina. Su eficacia es muy incierta frente a sus graves efectos secundarios.

Más vale elegir otro antidepresivo mejor probado.

#### Extractos de la documentación anterior de Prescrire

1. Prescrire Rédaction. Agomélatine: bilan des effets indésirables. Rev Prescrire 2013;33(351):26-28.
2. Prescrire Rédaction. 19-3-13-2. 2. Profil d'effets indésirables de l'agomélatine. Rev Prescrire 2014;34 (374 suppl. interactions médicamenteuses).
3. Prescrire Rédaction. Agomélatine: RCP effects indésirables étouffés sur les risques hépatiques et les hallucinations. Rev Prescrire 2012;32(348):747.
4. ANMS. Lettre aux professionnels de santé- Valdoxan (agomélatine): nouvelle contre-indications et rappel concernat l'importance de surveiller la fonction hépatique. October 2013, 2 pages.
5. Commission européenne. Décision d'exécution de la Commission modifiant l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain "Valdoxan-agomélatine" (...) à la suite de l'évaluation d'un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité (...) + "Annexes" 19 novembre 2014. 40 pages.
6. Servier. Mon suivi avec Valdoxan-agomélatine. Recommendations sur mon traitement. 6 pages,
7. ANMS. Bulletin des vigilances no. 64 février 2015. 19 pages.

#### Ambroxol, bromhexina: reacciones cutáneas graves

La Revue Prescrire 2015; 35(381):503

Traducido por Salud y Fármacos

Una reevaluación europea del balance beneficio/riesgo del Ambroxol y la bromhexina confirma el riesgo de reacciones cutáneas graves.

El ambroxol (Surbront expectorante ambroxol u otros) y la bromhexina (Bisolvon), de la que el ambroxol es un metabolito, son mucolíticos autorizados en las bronquitis, broncopneumopatías y enfermedades de la garganta.

No tienen eficacia clínica tangible demostrada, ahora bien exponen a problemas digestivos y reacciones de hipersensibilidad a veces graves [1,2,3].

En el 2014 se inició una reevaluación europea del balance beneficio/riesgo de especialidades a base de ambroxol o bromhexina por haberse detectado reacciones cutáneas graves de tipo síndrome de Stevens-Johnson o eritemas polimorfos [3,4].

A principios de 2015 el Comité europeo de farmacovigilancia (PRAC) confirmó el riesgo de reacciones cutáneas graves asociadas a la toma de ambroxol y bromhexina [4]. Tres estados miembros, entre ellos Francia, han resaltado que a pesar de su

rareza, estas reacciones cutáneas deben tomarse en serio: son graves en el 80% de los casos y mortales en el 10%, lo que convierte en desfavorable el balance riesgo/beneficio de ambroxol y bromhexina [4].

A pesar de la oposición justificada de los estados miembros, la única medida recomendada por el PRAC (Comité europeo de farmacovigilancia) ha sido el ajuste en la RCP y una alerta sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de aparecer una erupción cutánea<sup>a</sup> [4].

En resumen, los riesgos de reacciones cutáneas graves y reacciones anafilácticas con ambroxol y bromhexina son desproporcionadas considerando que su eficacia no ha sido probada más allá del efecto placebo. Más vale no exponer a los pacientes a estos medicamentos.

- (a) Esta alerta dice: "Ha habido casos de reacciones cutáneas graves tales como eritemas polimorfos, síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica (alias síndrome de Lyell) y de pústulas exantemáticas agudas generalizadas asociadas a la toma de ambroxol/bromhexina. En caso de síntomas de rash cutáneo (a veces acompañado de lesiones ampollas o de lesiones de las mucosas), el tratamiento con ambroxol o bromhexina debe interrumpirse inmediatamente y acudir a un médico". A fecha 3 de junio de 2015. Los RCP franceses de ambroxol (originales y copias) y bromhexina no han sido modificados [Ref 2,5]

#### Extractos de los documentos anteriores de Prescrire

1. Prescrire Rédaction. 16-1-7. Patients sous expectorant mucolytique. Rev Prescrire 2014;34 (374 suppl. interactions médicamenteuses).
2. ANMS. RCP-Lysopaïne maux de gorge ambroxol cassis sans sucres pastilles. 13 de septiembre + RCP-Muxol comprimés. 14 de agosto de 2010 +RCP-Surbronc expectorant ambroxol sans sucre solution buvable 24 de marzo de 2014 + RCP-Bisolvon 11 de junio de 2012: 18 págs.
3. Prescrire Rédaction. Ambroxol, bromhexine: réactions anaphylactiques. Rev Prescrire 2014;34(374):904.
4. EMA-PRAC. Assessment report for ambroxol and bromhexine. Procedures under article 31 of directive 2001/83/EC resulting from pharmaco-vigilance data. 9 de enero de 2015 + Ambroxol and bromhexine expectorants" safety information to be updated. 25 de febrero de 2015: 23 págs.
5. EMA. Product information as approved by the CMDh el 25 de febrero de 2015, pending endorsement by the European Commission. Annex III. Mise en ligne sur le site del'EMA el 27 de febrero de 2015: 3 págs.

#### Bupropion + Naltrexona (Mysimba). Demasiado riesgo para perder algunos kilos (bupropione + naltrexone: trop de risques pour la perte de quelques kilos)

Rev Prescrire, 2015;35 (380):406-412

Traducido por Salud y Fármacos

La pérdida de peso y su mantenimiento van asociadas, entre otras, a una dieta equilibrada y una actividad física regular. Ningún medicamento utilizado para perder peso presenta una relación beneficio/riesgo favorable.

Bupropion es una sustancia químicamente próxima a ciertas anfetaminas. Naltrexona es un antagonista de los receptores opioides. Una asociación a dosis fijas de estas dos sustancias ha recibido una autorización de comercialización en el mercado

Europeo para los pacientes obesos o con sobrepeso que tienen riesgo cardiovascular.

La asociación bupropion+naltrexona, ha causado en cinco ensayos comparados con placebo, aleatorios, doble ciego en pacientes con un peso medio entre 100 y 105 kg y una media de masa corporal de 36kg/m<sup>2</sup>, y una duración de entre seis meses y un año, una pérdida de algunos kg más que el placebo. La falta de información de seguimiento de los pacientes al completar el tratamiento, hace que no se sepa si hay una recuperación del peso al interrumpir el tratamiento.

Un ensayo incluyó a más de 8.900 pacientes para evaluar el efecto de la asociación bupropion + naltrexona sobre la frecuencia de los accidentes cardiovasculares mayores. Negligencias en la gestión de los resultados de un análisis intermedio hacen dudar de que los resultados finales sean fiables para sacar conclusiones.

Los efectos indeseables conocidos de bupropion son, a veces, graves, especialmente los efectos neuropsiquiátricos, como agresividad, depresión o ideas suicidas, o las reacciones alérgicas, como el síndrome de Stevens-Johnson. Se han descrito problemas de seguimiento del tratamiento y casos de sobredosis.

En los ensayos entre los pacientes obesos o con sobrepeso tratados con bupropion + naltrexona han aparecido efectos neuropsiquiátricos, a veces muy graves, convulsiones, problemas cognitivos, sensación de vértigo, ansiedad, problemas del sueño y síntomas psicóticos.

En comparación con el placebo, la asociación ha provocado más casos de aumento de la tensión arterial y arritmias.

Alrededor de la mitad de los pacientes han sufrido problemas digestivos, náuseas, vómitos y estreñimiento.

La asociación bupropion + naltrexona ha provocado numerosas interacciones de tipo farmacocinético y farmacodinámico, aumentando los efectos convulsionantes o hipertensores, o contrarrestando el efecto de ciertos medicamentos como los antihipertensores.

No se ha descartado que el bupropion pueda conllevar riesgo teratogénico.

En resumen, frente a una pérdida de algunos kg sin comprobar que la pérdida se mantiene tras la interrupción del tratamiento o que hay una reducción de las complicaciones clínicas ligadas a la obesidad, no se justifica exponer a los pacientes obesos a los numerosos efectos indeseables, a veces muy graves, de la asociación Bupropion + Naltrexona  
No estamos de acuerdo:

Cinco ensayos clínicos con pacientes obesos o con sobrepeso tratados con Bupropion + Naltrexona han mostrado que la pérdida de peso se limita a algunos kg. No ha quedado probado que esta asociación prevenga las complicaciones de la obesidad. Por el contrario sus efectos adversos neuropsíquicos son numerosos y, a veces, graves. Esta asociación expone a los pacientes, además, a hipertensión, problemas de ritmo cardíaco y

efectos digestivos indeseables. En 2015 el tratamiento de la obesidad no es medicamentoso.

### **Vinculan uso de antidepresivos en el embarazo con defectos congénitos en bebés**

Reuters

*El Mercurio*, 10 de julio de 2015

<http://www.emol.com/noticias/Tendencias/2015/07/10/742227/Vinculan-uso-de-antidepresivos-en-el-embarazo-con-defectos-congenitos-en-bebes.html>

Un estudio sobre miles de mujeres halló vinculaciones entre los antidepresivos Prozac y Paxil y una serie de defectos congénitos, al tiempo que descartó la relación en el caso de otros tratamientos populares como Celexa, Lexapro y Zoloft.

El medicamento Zoloft de Pfizer está siendo objeto de un juicio por demandas que lo vinculan con malformaciones congénitas en bebés de mujeres que lo consumieron.

Una investigación previa había generado dudas sobre los antidepresivos de una clase denominada inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, o SSRI por su sigla en inglés.

Ante los interrogantes, en 2005 la FDA emitió alertas de seguridad sobre el uso de estos tratamientos en el embarazo.

En el estudio reciente, publicado en *British Medical Journal*, investigadores buscaron averiguar si el riesgo de defectos congénitos afectaba a todo el grupo de fármacos SSRI o sólo a algunos tratamientos de esa clase [1].

Para la investigación, los expertos consultaron a casi 28.000 mujeres si habían tomado Celexa, Lexapro, Prozac, Paxil o Zoloft en algún momento entre el mes previo a la concepción y el tercer mes de gestación, y analizaron qué mujeres dieron a luz bebés con defectos congénitos.

El equipo halló que muchos antidepresivos populares -Celexa, Lexapro o Zoloft- no estaban asociados con malformaciones congénitas. Sólo dos de los medicamentos estudiados -Prozac, que se vende genéricamente como fluoxetina-, y Paxil, cuyo genérico es la paroxetina estaban implicados en el riesgo analizado.

En las mujeres que tomaban esos dos últimos medicamentos en los primeros meses de embarazo, los defectos se produjeron a una frecuencia entre 2 y 3,5 veces mayor que en las participantes que no los consumían.

El uso de Prozac se relacionó con un defecto congénito en el cual el feto desarrolla un cráneo deforme, mientras que Paxil se vinculó con una malformación en la que los intestinos del bebé crecen fuera del cuerpo y otra llamada anencefalia, que consiste en la falta de cerebro y cráneo, señaló la investigación.

Tanto Paxil como Prozac fueron ligados a un defecto cardíaco.

El análisis sólo pudo demostrar relaciones entre los fármacos y las malformaciones congénitas, pero no logró probar que los medicamentos causaran los defectos.

Los autores calificaron los hallazgos sobre Zoloft como "tranquilizadores", dado que el fármaco fue usado por alrededor de un 40 por ciento de las mujeres del estudio que dijeron haber empleado un antidepresivo en etapas iniciales de su embarazo.

Nota del Editor: Mejor limitar/ evitar el consumo de antidepresivos, salvo en casos de depresión severa.

1. ISRSs específicos y defectos congénitos: análisis bayesiano para interpretar nuevos datos en el contexto de informes previos (*Specific SSRI and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports*)  
Jennita Reefhuis, Owen Devine Jan M Friedman, Carol Louik, Margaret A Honein on behalf of the National Birth Defects Prevention Study BMJ 2015; 351 doi:  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3190> (Published 08 July 2015)  
Cite this as: BMJ 2015;351:h3190 A continuación traducimos el resumen:

**Objetivo:** Hacer un seguimiento a las asociaciones reportadas previamente entre el uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) alrededor de la concepción y la aparición de defectos congénitos específicos. Se usó una base de datos expandida del Estudio Nacional de Prevención de Defectos Congénitos.

**Diseño:** Análisis bayesiano que combina los resultados, que han sido publicados, de análisis independientes de los defectos congénitos en un estudio poblacional multicéntrico de casos y controles.

**Lugar:** 10 centros en EE UU.

**Participantes:** 17.952 madres de niños con defectos congénitos y 9.857 madres de niños sin defectos congénitos, que se identificaron a través de los certificados de nacimiento emitidos por los hospitales, con fechas de nacimiento entre 1997 y 2009.

**Expuestas a:** Citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina o sertralina desde un mes antes del embarazo hasta terminar el tercer mes del embarazo. Posteriormente se ajustaron los estimados de razón de momios por raza/etnicidad de la madre, por educación, ser fumadora, y por obesidad pre-embarazo.

**Principal medida de resultado:** 14 categorías de defectos congénitos asociados con ISRSs que se reportaron en la literatura.

**Resultados:** Sertralina fue el ISRS más comúnmente citado, pero no se confirmó ninguna de las cinco asociaciones previamente reportadas entre el uso de sertralina y los defectos congénitos. Para nueve asociaciones anteriormente reportadas entre el uso materno de SSRI y los defectos congénitos, los resultados consistentemente fueron que no había una asociación. Excluyendo el valor nulo, se observaron razones de momios ajustadas altas para cinco defectos congénitos asociados con paroxetina (anencefalia 3,2, 95% intervalo creíble 1,6 a 6,2; defecto atrial septal 1,8, 1,1 a 3,0; defectos que obstruyen el flujo de salida del ventrículo derecho 2,4, 1,4 a 3,9; gastrosquisis 2,5, 1,2 a 4,8; y onfalocele 3,5, 1,3 a 8,0) y para dos defectos con fluoxetina (defectos que obstruyen el flujo de salida del ventrículo derecho 2,0 1,4 a 3,1 y craneosinosis

**Conclusiones:** Estos datos aportan cierta tranquilidad con el uso algunos ISRSs, pero sugieren que algunos defectos congénitos son de 2 a 3,5 veces más frecuentes entre los infantes cuyas madres recibieron tratamiento con paroxetina o fluoxetina en etapas tempranas del embarazo.

## Precauciones

### La FDA advierte sobre la confusión en la dosis y errores en la medicación con el antibiótico Avycaz (ceftazidima y avibactam)

FDA, 22 de septiembre de 2015

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm464799.htm>

La FDA advierte a los profesionales de la salud acerca del riesgo de errores en la dosis con el antibiótico intravenoso Avycaz (ceftazidima y avibactam), debido a la confusión acerca de la potencia del medicamento que se exhibe en las etiquetas del frasco y la caja de cartón. Avycaz inicialmente fue aprobado con etiquetas en el frasco y la caja de cartón que muestran las potencias individuales de los dos ingredientes activos (es decir, 2 gramos/0.5 gramos); sin embargo, el producto se dosifica según la suma de los ingredientes activos (es decir, 2.5 gramos). Para evitar errores en la medicación, hemos revisado las etiquetas de manera que indiquen que cada frasco contiene 2.5 gramos de Avycaz, equivalente a 2 gramos de ceftazidima y 0.5 gramos de avibactam (véase las fotografías).

Avycaz está aprobado para la administración por vía intravenosa para el tratamiento de infecciones complicadas en el tracto urinario, o en combinación con el antibiótico metronidazol para

el tratamiento de infecciones complicadas de abdomen en pacientes con opciones de tratamiento limitadas o sin opciones de tratamiento alternativo. Los antibióticos actúan matando o deteniendo el crecimiento de las bacterias que pueden ocasionar una enfermedad.

Desde la aprobación de Avycaz en febrero de 2015, hemos recibido reportes de tres casos de errores en la medicación relacionados con la confusión por la manera en que la potencia se exhibía en las etiquetas de los frascos y cajas de cartón de Avycaz. Dos casos describían que los errores ocurrieron durante la preparación de la dosis en la farmacia. El tercer caso describía la inquietud acerca de la posible confusión debido a que la potencia exhibida para Avycaz difiere de la manera en que la potencia se exhibe para otros medicamentos betalactámicos/betalactamasas. Basándonos en la información proporcionada en los reportes, sabemos que al menos uno de los pacientes recibió una dosis de Avycaz mayor a la prevista. No se reportaron eventos adversos.

### La FDA está evaluando los riesgos del uso del medicamento para el dolor tramadol en niños de 17 años de edad y menos

FDA, 21 de septiembre de 2015

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm464162.htm>

La FDA está investigando el uso del medicamento para el dolor tramadol en niños de 17 años de edad y menos, a causa de un raro pero grave riesgo de dificultad respiratoria o respiración lenta. Este riesgo puede aumentar en los niños tratados con tramadol para el dolor después de la cirugía para extirpar las amígdalas y/o adenoides. Estamos evaluando toda la información disponible y comunicaremos a todo el público nuestras conclusiones y recomendaciones finales cuando se haya completado nuestra revisión.

Tramadol no está aprobado por la FDA para uso en los niños; sin embargo, los datos muestran que se está utilizando “fuera de etiqueta” en la población pediátrica. Los profesionales de la salud deben tener esto en cuenta y considerar la prescripción de analgésicos alternativos aprobados por la FDA para los niños.

En caso de notar signos de respiración lenta, superficial o ruidosa, dificultad para respirar, confusión o somnolencia inusual en los niños que toman tramadol, los padres y cuidadores deben suspender el tramadol y buscar atención médica de inmediato, llevando a su niño a la sala de emergencias o llamando al 911. Los padres y cuidadores deben hablar con el profesional de la salud de sus hijos si tienen inquietudes o preguntas acerca de tramadol u otros medicamentos que sus hijos estén tomando para el dolor.

El tratamiento del dolor en los niños es importante porque puede llevar a una recuperación más rápida y menos complicaciones. Cuando el dolor no se trata puede derivar en posibles consecuencias físicas y psicológicas a largo plazo. Hay otros medicamentos para el dolor disponibles que no tienen este efecto secundario de respiración lenta o dificultad respiratoria asociado con tramadol y que están aprobados por la FDA para el uso en los niños.

Tramadol es un tipo específico de medicamento narcótico llamado opioide que está aprobado para tratar el dolor de moderado a moderadamente severo en adultos. Está disponible bajo los nombres de marca Ultram, Ultram ER, Conzip y también como genérico. Tramadol también está disponible en combinación con el analgésico acetaminofén bajo la marca Ultracet y como genérico.

En el cuerpo, tramadol se convierte en el hígado a la forma activa del opioide, llamada O desmetiltramadol. Algunas personas tienen variaciones genéticas que provocan que el tramadol se convierta en la forma activa del opioide más rápido y de manera más completa de lo habitual. Estas personas, llamadas metabolizadores ultra-rápidos, son más propensas a tener cantidades más altas de lo normal de la forma activa del opioide en la sangre después de tomar tramadol, lo cual puede dar lugar a dificultad respiratoria que puede llevar a la muerte. Recientemente, en Francia un niño de 5 años de edad experimentó lentitud severa y dificultad en la respiración, y requirió la intervención de emergencia y hospitalización después de tomar una sola dosis prescrita de solución oral de tramadol para el alivio del dolor después de la cirugía para extirpar las amígdalas y adenoides. 1 Luego se descubrió que el niño era un

metabolizador ultra-rápido y tenía altos niveles de O desmetiltramadol en su cuerpo.

Alentamos a los profesionales de la salud, padres y cuidadores a reportar los efectos secundarios relacionados con el medicamento tramadol al programa MedWatch de la FDA, usando la información en la sección “Contacte a la FDA” ubicada en la parte inferior de la página.

### **Más evidencia del peligro de los suplementos dietéticos: falta de calidad** (*More Evidence of Dietary Supplements' Dangers, Lack of Quality*)

*Worst Pills Best Pills Newsletter* artículo de junio de 2015  
Traducido por Salud y Fármacos

Como muchos de nuestros lectores saben, en general *Worst Pills, Best Pills News* desaconseja el uso de los suplementos dietéticos porque, con algunas excepciones, estos productos ofrecen poco o ningún beneficio a adultos bien nutridos con una dieta occidental. En muchos casos, pueden resultar dañinos.

Apenas pasa algún día sin alguna noticia en los medios de comunicación llamando la atención sobre nuevas dudas de seguridad o calidad de los suplementos dietéticos. Una serie reciente de nuevos casos e informes de investigación refuerza la importancia de ser precavido al considerar el uso de estos productos. Tres casos en particular captan nuestra atención.

En febrero, *The New York Times* informó que el fiscal general del estado de Nueva York había acusado a cuatro minoristas nacionales — GNC, Target, Walgreens y Walmart — de “venta fraudulenta y potencialmente peligrosa de suplementos herbales” [1]. La investigación por la oficina del fiscal general había revelado que múltiples suplementos herbales comercializados por estos minoristas no contenían las hierbas enumeradas en sus etiquetas [2]. Por ejemplo, el análisis de los comprimidos de ginseng en Walgreens halló que los suplementos solo contenían ajo y arroz en polvo [3]. Consecuentemente el fiscal general exigió a los minoristas que parasen la venta de estos productos.

En marzo, investigadores publicaron un estudio en el *British Journal of Cancer* en el que mostraban que el consumo de suplementos para incrementar la masa muscular de los hombres se asociaba con un aumento del 65% del riesgo de cáncer testicular [4].

Finalmente, en abril, *Times* publicó que 11 suplementos populares, comercializados en todo el país para el culturismo y la pérdida de peso, contienen una anfetamina sintética [5,6]. La anfetamina, conocida como BMPEA, supone indudablemente un riesgo peligroso para la salud, al igual que otros estimulantes anfetamínicos. El prospecto de estos suplementos indicaba que contenían Acacia rigdula, un arbusto nativo de Texas, pero BMPEA nunca se ha identificado o se ha extraído de esta planta [7]. Hace dos años, la Agencia del Medicamento publicó investigaciones que mostraban que BMPEA se hallaba en varios suplementos etiquetados con contenido de Acacia rigdula, pero la FDA nunca ha avisado a los consumidores sobre estos hallazgos [8]. En abril, la FDA envió con retraso cartas de advertencia a cinco compañías que comercializaban

suplementos que contenían BMPEA, diciéndoles que el compuesto químico no era un ingrediente dietético apropiado.

Lo que muestran estos y muchos otros informes es claro: los consumidores no pueden depender totalmente de la FDA para que asegure la seguridad, efectividad y calidad de los suplementos dietéticos o para emitir advertencias a tiempo cuando se descubren los peligros potenciales de estos productos. Por tanto, los consumidores deben ser muy escépticos con lo que se dice sobre estos productos y deberían evitarlos a menos que haya una fuerte evidencia científica de su seguridad y efectividad.

#### Referencias

1. O'Connor A. New York attorney general targets supplements at major retailers. *The New York Times*. 3 de febrero de 2015. <http://well.blogs.nytimes.com/2015/02/03/new-york-attorney-general-targets-supplements-at-major-retailers>. Acceso el 17 de abril de 2015.
2. *Ibid.*
3. *Ibid.*
4. Li N, Hauser R, Holford T, et al. Muscle-building supplement use and increased risk of testicular germ cell cancer in men from Connecticut and Massachusetts. *Br J Cancer*. 2015; 112:1247-1250.
5. O'Connor A. Study warns of diet supplement dangers kept quiet by F.D.A. *The New York Times*. 7 de abril de 2015. <http://well.blogs.nytimes.com/2015/04/07/study-warns-of-diet-supplement-dangers-kept-quiet-by-f-d-a>. Acceso el 17 de abril de 2015.
6. Cohen PA, Bloszies C, Yee C, Gerona R. An amphetamine isomer whose efficacy and safety in humans has never been studied,  $\beta$ -methylphenylethylamine (BMPEA), is found in multiple dietary supplements. *Drug Test Anal*. Publicado online el 7 de abril de 2015. DOI: 10.1002/dta.1793
7. *Ibid.*
8. *Ibid.*
9. Health Canada. "Jetfuel Superburn" recalled after Health Canada tests find undeclared drug ingredients. 24 de diciembre de 2014. <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/43087r-eng.php>. Acceso el 17 de abril de 2015.

#### Alternativas "completamente naturales" para la disfunción eréctil: una propuesta riesgosa

FDA, 1 de octubre de 2015

#### Tenga cuidado con los productos que:

- Prometen resultados rápidos (de 30 a 40 minutos)li>
- Se publicitan como alternativas a medicamento de venta con receta médica aprobados por la FDA
- Se venden en dosis individuales
- Tienen etiquetas escritas principalmente en un idioma extranjero
- Se publicitan mediante correos electrónicos no solicitados o spam
- Tienen instrucciones y advertencias que semejan los productos aprobados por la FDA

#### Un cóctel de medicamentos

Algo incluso más perturbador es que muchos de los cientos de productos a los que la FDA les hizo pruebas contenían altas dosis de diferentes fármacos mezclados no declarados (u ocultos). Por ejemplo, uno de estos productos adulterados incluía 31 veces la dosis de prescripción de tadalafil (el ingrediente activo de Cialis), en combinación con dapoxetina, un antidepresivo que no está aprobado por la FDA.

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ConsumerUpdatesEnEspañol/ucm467200.htm>

¡Hombres, tengan cuidado! Los productos que se comercializan erróneamente como "suplementos nutricionales" o "dietéticos" que prometen mejorar el rendimiento sexual o aumentar la potencia sexual podrían contener fármacos ocultos u otros ingredientes no declarados y pueden poner en peligro su salud.

Hasta ahora, las pruebas de laboratorio de la FDA han determinado que aproximadamente 300 de estos productos contienen fármacos no declarados. Estos fármacos pueden tener los mismos ingredientes activos que se encuentran en los medicamentos con receta médica que están aprobados por la FDA para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE), como el Viagra, Cialis y Levitra. Estos productos no solamente pueden tener contener fármacos no declarados, sino que en algunas ocasiones también pueden contener combinaciones de ingredientes no declarados o dosis excesivamente altas, que en ambas situaciones son potencialmente peligrosas.

Aún los consumidores cautelosos no puede distinguir en realidad si estos productos están adulterados con fármacos no declarados, porque sus etiquetas no enlistan los ingredientes potencialmente peligrosos, dice el farmacólogo M. Daniel Dos Santos, Pharm.D., Ph.D., de la División de Programas de Suplementos Dietéticos de la FDA. Los consumidores pueden ser engañados para creer que estos productos son seguros porque su etiquetado sugiere con frecuencia que son alternativas "completamente naturales" o "herbolarias" a medicamentos con receta médica aprobados por la FDA para el tratamiento de la disfunción eréctil.

"Hemos encontrado un número alarmante de estos productos que se venden en internet y en tiendas minoristas. Con frecuencia se venden en dosis individuales en gasolineras o máquinas expendedoras. Hemos visto píldoras, cafés, goma de mascar y tiras solubles orales que contienen fármacos ocultos o químicos sin evaluar", dice el farmacólogo registrado Gary Coody, R.Ph., coordinador nacional de fraude a la salud de la FDA. "Los consumidores no tienen manera de saber cuáles fármacos o ingredientes contiene realmente en el producto al leer simplemente los ingredientes en la etiqueta".

"Algunos de estos productos contienen hasta seis ingredientes diferentes que se usan en los medicamentos de venta con receta médica aprobados por la FDA e ingredientes semejantes a éstos, que son fórmulas compuestas parecidas a los medicamentos. No sabemos qué peligro esto conlleve porque estas combinaciones nunca se han estudiado antes de venderse a los consumidores que no tienen la menor sospecha", dice Coody.

A diferencia de los medicamentos con receta médica y algunos medicamentos sin receta médica, muchos suplementos dietéticos pueden ser comercializados legalmente sin una evaluación previa de la FDA de su seguridad y eficacia. En general, la FDA investiga los suplementos dietéticos después de su comercialización, por ejemplo, como parte de las inspecciones rutinarias a las instalaciones o por inspecciones generadas por alguna razón, o después de haber recibido reportes de eventos adversos relacionados a estos productos. Conforme a la ley, la compañía tiene la responsabilidad de cerciorarse de que sus productos sean seguros y que las afirmaciones que hacen sean verdaderas

### **Interacciones riesgosas**

El gran riesgo para los hombres que no sospechan de estos productos es que muchos de los fármacos no etiquetados en estos productos engañosos pueden tener interacciones peligrosas con otros medicamentos que estén tomando, como los medicamentos para las enfermedades del corazón.

Por ejemplo, tomar un producto que contiene sildenafil (el ingrediente activo del Viagra) además de ciertos medicamentos que contengan nitratos puede reducir la presión arterial a un nivel que no es seguro. A las personas con diabetes, presión arterial alta, colesterol alto o enfermedades del corazón se les receta con frecuencia medicamentos que contienen nitratos, y los hombres con estas condiciones en general sufren de disfunción eréctil.

“Un médico debe evaluar su condición médica general para saber si un medicamento en particular es seguro para que usted lo tome. Si los consumidores están tomando productos que contienen fármacos no declarados, los pacientes son vulnerables a tener interacciones potencialmente graves de los medicamentos”, comenta Dos Santos.

### **Contaminantes desconocidos**

La disfunción eréctil es una condición médica. Debido a que los suplementos dietéticos no pueden afirmar legalmente que previenen, diagnostican o tratan una condición médica o enfermedad, los productos “alternativos” para la disfunción eréctil con frecuencia se publicitan para la “potencia sexual”. Su existencia en el mercado no los convierte en seguros.

“Estos productos no son inofensivos o recreativos”, advierte Dos Santos. “Con frecuencia afirman tener los mismos efectos que los medicamentos que están aprobados por la FDA para el tratamiento de la disfunción eréctil, como el Cialis y el Viagra, prometiendo que actúan rápidamente de 30 a 40 minutos. Esto es una señal de alerta”.

En muchos casos, no sabemos dónde o cómo se fabrican estos productos, dice Brad Pace, asesor legal en materia de regulaciones de la Oficina de Fraude a la Salud de la FDA. Muchos de estos productos se fabrican en el extranjero en instalaciones que aún no han sido inspeccionadas por la FDA.

“Algunos de los ingredientes de estos productos contienen sustancias químicas que nunca han sido sometidas a ningún tipo de análisis de seguridad en Estados Unidos. Usted simplemente no sabe qué está tomando”, dice Pace.

La FDA emite numerosas alertas para advertir a los consumidores y profesionales de la salud acerca de productos potencialmente peligrosos. También trabaja para detener la venta de productos ilegales y hacer que se retiren voluntariamente del mercado o se destruyan. Como parte de este mandato, la FDA envía cartas de notificación a compañías advirtiéndoles que están infringiendo la ley y deben parar. Si se persiste en la conducta ilegal, esto podría llevar a incautaciones, alertas de importación, órdenes judiciales, retiros de producto y acciones penales. Un alerta de importación permite a la FDA detener, sin examen físico, los productos que aparentemente violan ciertas partes de la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos.

Sin embargo, algunos productos todavía están en el mercado. Es por eso que los consumidores deben consultar a su profesional de salud antes de tomar un nuevo suplemento.

### **Algunos suplementos dietéticos importados y productos medicinales de venta libre pueden hacerle daño**

FDA, 15 de octubre de 2015

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ConsumerUpdatesEnEspañol/ucm466736.htm>

Si compra productos importados que se comercializan como “suplementos dietéticos” y productos medicinales de venta sin receta médica en tiendas étnicas o internacionales, mercados de pulgas, tianguis o bazares o en el Internet, tenga cuidado. Las estafas de fraudes a la salud abundan. Según Cariny Nunez, M.P.H., asesora en salud pública de la Oficina de Salud de las Minorías en la FDA, por sus siglas en inglés, los estafadores con frecuencia dirigen la publicidad a las personas que prefieren comprar en lugares no tradicionales, especialmente a quienes tienen un dominio limitado del inglés y poco acceso a información y servicios de atención médica.

“Estos estafadores saben que los grupos étnicos que no pueden hablar o leer inglés bien, o que tienen ciertas creencias culturales, pueden ser presas fáciles”, comenta Nunez. Por ejemplo, los nativos americanos, los latinos, asiáticos y africanos pueden tener una larga tradición de recurrir a remedios herbolarios o etiquetados también como “naturales”. Muchos publicistas colocan la palabra “natural” en algún lugar en el paquete de un producto, a sabiendas que esto inspira confianza en ciertos grupos.

### **“Natural” no significa “seguro”**

Pero solo porque un producto afirme ser natural no significa que necesariamente sea seguro, dice Gary Coody, R. Ph., Coordinador Nacional del Fraude a la Salud de la FDA. Del mismo modo, solo porque un producto afirme ser natural no significa que esté libre de ingredientes de fármacos ocultos.

Más aún, estos productos también pueden estar contaminados o contener productos químicos o ingredientes farmacológicos potencialmente dañinos que no están enlistados en la etiqueta.

Por ejemplo, muchos productos que afirman ayudar a las personas a perder peso contienen ingredientes farmacológicos regulados ocultos y peligrosos como la sibutramina. La sibutramina se encontraba en Meridia, un medicamento anteriormente aprobado por la FDA que se retiró del mercado en

octubre de 2010 porque los datos clínicos indicaban que representaba un aumento en el riesgo de sufrir problemas cardíacos y derrames cerebrales.

Y simplemente porque un ingrediente esté incluido en un medicamento aprobado por la FDA no significa que sea seguro en las dosificaciones o cantidades utilizadas en estos productos no recetados, según Coody. Más aún, los estafadores buscan a las poblaciones étnicas que tienen sobrepeso y serios padecimientos como cáncer, VIH/SIDA, diabetes o enfermedades cardíacas. Se dirigen a los consumidores que buscan soluciones fáciles —y en ocasiones menos costosas— a problemas difíciles. El consumo de estos productos podría demorar el tratamiento de enfermedades graves.

Otros comerciantes venden ilegalmente antibióticos importados sin una receta médica y ninguna supervisión médica. De acuerdo con Coody, esto puede fácilmente conducir a al uso indebido y uso excesivo de los antibióticos, un factor clave que contribuye a la resistencia contra los antibióticos, lo que significa que éstos podrían no ser tan eficaces para detener infecciones cuando realmente sean necesarios. Y algunos productos comercializados como suplementos dietéticos se asemejan a los antibióticos comercializados en países extranjeros, pero en realidad no contienen ningún antibiótico.

Usted puede observar la publicidad de estos productos en periódicos étnicos, revistas, en el Internet, infomerciales en estaciones de radio y televisión o en tiendas étnicas, mercados de pulgas y tianguis o bazares, los cuales pueden tener un inventario de productos que afirman, por ejemplo, provenir de América Latina o Asia.

“No es sorprendente que las personas se sientan más cómodas con productos familiares que afirman provenir de sus países de origen o que están etiquetados y comercializados en la lengua materna del consumidor, ya sea que lo compren en un mercado en los EE. UU. o lo consigan de amigos y familiares que los han comprado en sus países de origen”, dice Nunez.

Pero esto no garantiza que el producto sea seguro o eficaz.

Del mismo modo, los productos que afirman “Hecho en los EE UU” puede que no sean hechos aquí. Los consumidores en ocasiones ven esta afirmación como una garantía de seguridad,

dice Coody, pero cualquier estafador puede poner esto en la etiqueta y los compradores no se darán cuenta.

En realidad, la ley no exige que las compañías que fabrican suplementos dietéticos obtengan aprobación de la FDA antes de comercializar sus productos.

“Recuerde, los suplementos dietéticos no son medicamentos”, dice Coody. “No son sustitutos de los medicamentos que receta un profesional de la salud. Y usted debe avisarle a su proveedor de atención médica qué suplementos está tomando, porque pueden interactuar de manera dañina con sus medicamentos recetados o evitar que un medicamento recetado sea efectivo”.

### ¿Cómo sabe usted que es fraudulento?

Tenga cuidado con estas afirmaciones.

- **Un producto que lo cura todo.** Sospeche de los productos que afirman curar un amplio rango de enfermedades.
- **Testimonio personales.** Las historias de éxito como “Me curó la diabetes” o “Mis tumores desaparecieron” son fáciles de inventar y no remplazan la evidencia científica. Soluciones rápidas. Pocas enfermedades o padecimientos pueden tratarse rápidamente, incluso con productos legítimos. Tenga cuidado con las promesas que dicen “pierda 30 libras en 30 días” o “elimina el cáncer de piel en días”.
- **“Completamente natural”.** Algunas plantas que se encuentran en la naturaleza pueden matar si son consumidas. Además, la FDA ha encontrado productos que se promocionan como “completamente naturales” que contienen dosis ocultas y peligrosamente altas de ingredientes farmacológicos que se venden en medicamentos bajo receta médica.
- **Cura milagrosa.** Sus alarmas se deben de prender cuando vea esta afirmación u otras como que es un “nuevo descubrimiento” o una “innovación científica”. Si fuera una cura real para una enfermedad grave estaría en todos los medios de comunicación y los médicos la recetarían — no escondida en avisos gráficos, infomerciales de televisión o sitios de Internet.
- **Aprobado por la FDA.** Los suplementos dietéticos nacionales o importados no están aprobados por la FDA.

Por último, si está tentado a comprar un producto no aprobado o uno con afirmaciones cuestionables, primero consulte con su médico u otro profesional de la salud. También puede consultar el sitio web de la FDA para ver si la agencia ya ha tomado algún acción legal contra el producto.

## Prescripción

**Eficacia y seguridad de una formulación de paliperidona palmitato para tres meses vs placebo para prevención de recaídas en la esquizofrenia. Un ensayo clínico aleatorizado.** (*JAMA Network | JAMA Psychiatry | Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial*)

Berwaets J, Liu Y, Gopal S, Nuamah I, Xu H, Savitz A, Coppola D, Schotte A, Remmerie B, Maruta N, Hough D *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):830-839. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0241

<http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2211343&atab=8>

Traducido por Emilio Pol Yanguas, <http://www.tecnoremedio.es/2015/08/ahora-quieren-inyectar-paliperidona.html>

### Resumen:

La falta de adherencia al tratamiento y las recaídas son problemas comunes en pacientes con esquizofrenia. La formulación de paliperidona palmitato de larga duración para 3 meses, debido a su vida media de eliminación extendida, puede ofrecer una valiosa opción terapéutica para estos pacientes.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de la formulación trimestral de paliperidona palmitato vs placebo para retrasar el tiempo hasta la recaída de los síntomas de esquizofrenia

**Diseño, lugares y participantes:** Este ensayo multicéntrico, randomizado, se realizó desde el 26 de abril del 2012 hasta el 9 de abril del 2014, en 8 países, constó de 4 fases: fase de cribado de 3 semanas, fase de transición abierta con dosificación flexible de 17 semanas, fase abierta de mantenimiento de 12 semanas y fase de doble ciego con finalización abierta. De 506 participantes enrolados (edades entre 18 y 70 años; con diagnóstico de esquizofrenia acorde al DSM-IV-TR), 305 fueron randomizados a paliperidona palmitato trimestral (n=160) o placebo (n=145) en la fase doble ciego.

**Intervención:** Los pacientes recibieron dosis mensuales de la formulación de paliperidona palmitato para un mes (50, 75, 100 o 150mg de base) durante la fase de transición, seguido por una única dosis de la formulación para tres meses (3,5 veces la dosis estabilizada de paliperidona palmitato para un mes) durante la fase de mantenimiento. Los pacientes estabilizados fueron aleatorizados a recibir una dosis fija de la formulación de paliperidona palmitato para 3 meses (175, 263, 350 o 525mg de base) o placebo cada 3 meses durante la fase doble ciego.

**Variables y medidas resultado principales:** Tiempo desde randomización hasta el primer evento recaída (tiempo hasta recaída) en la fase doble ciego

**Resultados:** En el análisis intermedio, el tiempo hasta recaída fue significativamente diferente en favor del grupo paliperidona palmitato vs grupo placebo (cociente de riesgo = 3,45; IC95%: 1,73-6,88;  $p < 0,001$ ); el tiempo mediana hasta recaída fue de 274 días para placebo pero no pudo estimarse en el grupo paliperidona palmitato para 3 meses. Un comité independiente de seguimiento de los datos recomendó la terminación temprana del estudio debido a la eficacia. En la fase doble ciego, 183 de 305 pacientes (62% con paliperidona palmitato para 3 meses; 58% con placebo) tuvieron al menos un efecto adversos emergente durante el tratamiento; los que se presentaron más frecuentemente en el grupo paliperidona palmitato que en el grupo placebo fueron cefalea (9% vs 4%), aumento de peso (9% vs 3%), nasofaringitis (6% vs 1%), y acatisia (4% vs 1%).

**Conclusiones y relevancia:** Comparada con placebo, la formulación de paliperidona palmitato para 3 meses administrada 4 veces al año, retrasa significativamente el tiempo hasta recaída en pacientes con esquizofrenia. La formulación para tres meses fue generalmente tolerada y tiene un perfil de seguridad coherente con otras formulaciones comercializadas de paliperidona.

Registro de ensayo: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) Identificador: NCT01529515.

**Advertencia de la FDA sobre la prescripción de gotas óticas para el dolor de oídos** (*Warning From FDA on Prescription Ear Drops for Ear Pain*)  
*Worst Pills, Best Pills*, julio 2015  
Traducido por Salud y Fármacos

A continuación os presentamos una alerta importante para aquellos pacientes que utilizan gotas óticas de venta con receta para el dolor y la inflamación de los oídos.

El 1 de julio de 2015, la FDA emitió una actualización para los consumidores en la que anunciaba que la agencia solicitará a los productores que interrumpan la venta de 16 tipos de gotas óticas de venta con receta [1]. Estos fármacos se han comercializado durante años pero la FDA nunca los ha aprobado como seguros y efectivos [2]. Los fármacos han permanecido en el mercado durante mucho tiempo gracias a que durante muchos años ha habido lagunas regulatorias que la FDA ha empezado lentamente a abordar [3].

Las gotas óticas de venta con receta que se incluyen en la advertencia de la FDA se emplean para el alivio del dolor, infección e inflamación de los oídos. La FDA señaló que estos fármacos a menudo se administran a niños pequeños con infecciones de oídos y otros trastornos que producen dolor e inflamación ótica [4].

Los colirios óticos que contienen las siguientes combinaciones de ingredientes activos no están aprobados por la FDA:

- benzocaína.
- benzocaína y antipirina.
- benzocaína, antipirina, y acetato de zinc.
- benzocaína, cloroxilenol, e hidrocortisona.
- chloroxylenol y pramoxina.
- chloroxylenol, pramoxina, e hidrocortisona.

La FDA ordenó a las compañías que interrumpieran la fabricación de estos productos o afrontarían acciones legales criminales y civiles, incluyendo el embargo de los fármacos [5]. La agencia ha recibido al menos cinco informes de reacciones alérgicas a fármacos que contienen estos ingredientes, incluyendo inflamación rápida de los oídos, ojos, cara, cuello y/o boca. La benzocaína, uno de los ingredientes activos en algunas gotas óticas, producen una reacción sanguínea rara pero potencialmente mortal conocida como metahemoglobinemia. La FDA informó que se conoce al menos un caso en que el niño desarrolló metahemoglobinemia tras recibir gotas óticas con benzocaína, lo que acabó causándole la muerte.

#### Lo que puede hacer

Si usted o un conocido suyo utiliza un producto ótico que contiene alguno de los ingredientes activos mencionados anteriormente, consulte a su médico para que le ofrezca otras alternativas terapéuticas aprobadas por la FDA [6]. Hay muchos fármacos aprobados por la FDA para las infecciones de oído medio y externo, además de otros productos de venta sin receta que son efectivos para la prevención del oído del nadador (otitis externa) y la acumulación de cerumen [7]. Estos productos son mejores alternativas para los consumidores, ya que la aprobación de la FDA asegura que los colirios óticos han sido sometidos a estudios de seguridad, efectividad y control de calidad [8].

Para ver el comunicado de seguridad de la FDA, visite el siguiente enlace:  
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm453087.htm>.



## Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA: Use Only Approved Prescription Ear Drops . 1 de julio de 2015. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm453087.htm>
2. *Ibid.*
3. Food and Drug Administration. Guidance for FDA Staff and Industry: Marketed Unapproved Drugs – Compliance Policy Guide. 19 de septiembre de 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070290.pdf>.

4. Food and Drug Administration. Unapproved Prescription Ear Drop (Otic) Products: Not FDA Evaluated for Safety, Effectiveness and Quality. 1 de julio de 2015. [http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm453430.htm?source=govdelivery&utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm453430.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery).
5. *Ibid.*
6. Food and Drug Administration. FDA: Use Only Approved Prescription Ear Drops. 1 de julio de 2015. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm453087.htm>
7. *Ibid.*
8. *Ibid.*

## Farmacia

### Argentina. Informe especial: crece la preocupación por la mala distribución de farmacias en el interior del país

*Mirada Profesional*, 21 de agosto de 2015

<http://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?id=7114&npag=0&e=nhomedes@utep.edu#.Vi5EZberSUK>

Varias provincias tienen zonas rurales o periféricas sin una farmacia, que se concentran en las zonas céntricas. Esto desfavorece el acceso a los medicamentos. La crisis económica del sector potencia el problema. Algunas legislaturas están aprobando incentivos para quienes instalen un mostrador en zonas despobladas.

Si bien existen leyes que regulan los lugares donde se deben instalar las farmacias, en muchas provincias o bien no se cumplen o son lo suficientemente laxas como para que haya zonas sin cobertura. Este fenómeno se da principalmente en zonas rurales o periféricas, y la grave situación económica del sector empeora esta realidad. En este contexto, muchos trabajan para intentar solucionar esta realidad, que tiene en el interior del país su cara más alarmante. Por eso, algunas legislaciones están pensando en generar incentivos para la apertura de nuevas farmacias en zonas despobladas, o desfavorecidas.

### Las ciudades más comprometidas con esto.

La legislación sobre farmacias tiene varias aristas, y la mayoría coincide que la ley de la provincia de Buenos Aires es pionera en este sentido. No es fácil mantener un mapa de las farmacias correctamente distribuida, incluso cuando las leyes están vigentes. Esto pasa por ejemplo en Neuquén, en cuya capital hay una fuerte diferencia de la presencia de mostradores en las diversas zonas de la localidad.

Los farmacéuticos admiten que “el oeste de la ciudad no es el mejor lugar en términos de servicios”, ya que faltan cajeros, farmacias y estaciones para cargar combustible. El centro comercial de la calle Godoy, que se extiende desde San Martín hacia el norte de la ciudad, es la última y más cercana posibilidad para unos 20 mil habitantes de poder comprar medicamentos, advirtieron esta semana.

En estas condiciones viven todos los días los vecinos de Valentina Norte Rural, Esfuerzo, Cuenca XV, Hibepa y Gran Neuquén Norte. Los vecinos señalaron que aún resta que se radiquen comercios que brinden servicios primordiales en el ámbito de la inversión privada, para acceder al transporte mediante la recarga de las tarjetas Monedero; a la salud, con

nuevos consultorios y laboratorios, e incluso la educación privada, siendo las más cercanas las escuelas que están entre las calles Belgrano y San Martín.

En este sentido, el director general de Comercio, Ariel Dilena, confirmó que las únicas dos farmacias en la zona se ubican sobre en la calle Godoy, la más desarrollada de la zona. “Más allá de esa calle, hay un solo supermercado sobre calle Novella (y Racedo) y cuatro o cinco comercios más. No hay más farmacias, ni droguerías, ni laboratorios; probablemente por falta de seguridad del lugar”, concluyó.

Algo similar ocurre en varias localidades de Mendoza, donde las zonas rurales no están correctamente atendidas. Por eso, la legislatura local sancionó inicialmente al proyecto de ley, iniciativa de la diputada Silvia Ramos (PJ-FPV), que establece que el Ministerio de Salud, por intermedio del Departamento de Farmacia u organismo competente, “queda facultado para autorizar el establecimiento de farmacias rurales en áreas sustancialmente alejadas de centros urbanos, con población estable menos a dos mil habitantes y donde no existan farmacias”.

Para promover su instalación efectiva en las zonas menos pobladas de la provincia, los titulares de estas farmacias podrán gozar de beneficios impositivos y subsidios. Para la diputada sanrafaelina la instalación de farmacias en localidades que están alejadas de los centros urbanos y no cuentan con un local de expendio de medicamentos es una de las maneras de combatir la venta clandestina de remedios.

“La problemática es parte del reclamo de la gente que no tienen acceso a los medicamentos sino es por la venta clandestina o lo que puedan tener en los Centros de Salud, lo que nosotros hacemos es dotar de una herramienta para que se instalen farmacias en esos lugares y la gente pueda tener acceso a los medicamentos”, dijo la legisladora.

La norma establece que cumplirán la atención al público en los días y horarios estipulados por la autoridad de aplicación, pudiendo solicitar condiciones excepcionales en zonas donde la necesidad efectiva de prestación del servicio sea estacional y el cumplimiento de turnos fuera del horario habitual será optativo para las farmacias rurales.

Argentina. **Cadena de farmacias versus mostradores de barrio: la guerra por el mercado de medicamentos**

Mirada Profesional, 1 de septiembre de 2015

<http://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?id=7138&npag=0#.Vi5YYberSUK>

### Una consultora da cuenta del avance de las cadenas sobre las farmacias independientes

Mirada Profesional, 9 de septiembre de 2015

<http://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?id=1097&npag=1&e=nhomedes@gmail.com#.Vi6BzLerSUK>

Resumido por Salud y Fármacos

La pelea por mantener el viejo modelo de atención farmacéutica se mantiene vigente en todo el país. Un reciente informe asegura que las grandes cadenas siguen avanzando, sumando locales y ganando espacio en el mercado de la venta de medicamentos. Los ejemplos de quienes resisten el avance, y mantienen alto el espíritu profesional.

Si bien el modelo sanitario de farmacia en la Argentina es el denominado mediterráneo, vinculado con el mostrador de barrio, desde hace un tiempo aumenta la influencia de las cadenas en todo el país, una realidad que preocupa a los profesionales. Según un trabajo de la consultora Nielsen, titulado "Tendencias de crecimiento en farmacias" [1], las farmacias de cadena "impulsan el consumo masivo y muestran un sostenido ritmo de apertura de locales desde hace seis años, mientras que año a año hay más cierre de locales independientes".

El trabajo de la consultora especializa en consumo determinó que las cadenas de farmacias "empujan el crecimiento del consumo masivo dentro de las pequeñas superficies, y el 60% de los consumidores opta por ellas por una cuestión de cercanía geográfica". Así, las cadenas ganan importancia cuando en 2009 representaban el 17%, y hoy son el 20,6% del total de la facturación en el canal en categorías de consumo masivo.

Además de la mayor cantidad de locales, el informe destaca "la transformación que está viviendo el canal a la hora de evaluar su crecimiento, ya que la incorporación de categorías de consumo masivo atrae a los consumidores que se encuentran en búsqueda de ofertas de surtido amplias, lo que permite rentabilizar el negocio gracias a los márgenes de utilidad más amplios".

De acuerdo con el informe, el 60% de los consumidores argentinos decide el lugar de compra por la conveniencia, de 100 a 500 metros cuadrados, y cercanía geográfica; al mismo tiempo, el 40 por ciento dice tener en cuenta la propuesta de surtido del negocio, y 5 de cada 10 personas asignan mucha importancia a las promociones ofrecidas por el local". Considerando los productos de consumo masivo en el canal, cosmética y tocador son el corazón del negocio, concentrando el 82% de las ventas, logrando diferenciarse de otros canales por su propuesta de surtido y una experiencia de compra de acuerdo con las necesidades de los clientes de este tipo de productos.

La consultora señala como uno de los puntos claves para el crecimiento de este formato las múltiples aperturas en Gran Buenos Aires: según datos del Censo Nielsen, entre 2009 y 2015 las cadenas abrieron 114 locales en la Argentina, mientras que en el mismo período cerraron 378 farmacias independientes en el país.

Del otro lado, las farmacias independientes mantiene en alto el

modelo de atención sanitaria. Con mayor o menos suerte, se mantienen fieles a los principios de atención personalizado. En Villa Urquiza, por ejemplo, en la esquina de Congreso y Capdevila, a una cuadra de Triunvirato, María Teresa Pignocchi mantiene esa tradición. Además de vender medicamentos, allí funciona un laboratorio y se elaboran recetas magistrales. También se conservan muebles y botellones antiguos con etiquetas en las que se lee "ungüento sauco" o "cáscara sagrada" y que pertenecieron -junto con una balanza, una caja de óptica y morteros- a la farmacia del abuelo de María Teresa, donde se hacían suturas y se preparaban perlas, supositorios y cápsulas a mano. Ese es un ejemplo de la resistencia de las farmacias independientes al avance de los grandes capitales.

1. Nielsen. Tendencias de crecimiento en farmacias, 1 de septiembre 2015. <http://www.nielsen.com/ar/es/insights/news/2015/tendencias-de-crecimiento-en-farmacias.html>

### Chile. ISP cursa prohibición de funcionamiento a 47 farmacias en lo que va del año en la RM

El Mercurio, 15 de julio de 2015

<http://www.emol.com/noticias/Nacional/2015/07/15/726078/ISP-cursa-prohibicion-de-funcionamiento-a-47-farmacias-en-lo-que-va-del-ano-en-la-RM.html>

El subdepartamento de Farmacia (Anamed) del Instituto de Salud Pública (ISP) notificó a 47 farmacias por prohibición de funcionamiento durante el primer semestre de 2015 de un total de 197 establecimientos fiscalizados en la Región Metropolitana.

Las faltas más frecuentes que detectó la autoridad son la ausencia de un químico farmacéutico, incentivo de medicamentos a los pacientes, fallas en cadena de frío, publicidad bajo receta, temperatura de la sala de ventas sin control, entre otras.

De acuerdo al Código Sanitario y según la nueva ley de Fármacos, las empresas se exponen a un proceso sumarial que deriva en multas oscilan entre las 0,1 y 1.000 UTM.

"Para este año, las fiscalizaciones aumentarán en número y cobertura, aplicando las medidas sanitarias necesarias para asegurar que los usuarios de las farmacias cuenten con medicamentos en establecimientos que cumplan con la normativa, en presencia de personal idóneo y fármacos de calidad", anunció el director (s) del ISP, Roberto Bravo.

La cobertura de las fiscalizaciones durante el primer semestre de este año abarcó a 36 comunas de la región, representando el 69% del total y según se informó, se espera abarcar el 100% durante el segundo período de 2015.

Entre las farmacias visitadas se incluyeron aquellas insertas en establecimientos hospitalarios: cuatro en clínicas privadas y tres en hospitales públicos.

Al mismo tiempo, figuraron aquellas instaladas en centros de atención primaria, donde se detectó una mejora sustancial en la infraestructura y el almacenamiento de los medicamentos.

### Chile. Sernac denuncia a farmacias por no informar sobre precios de medicamentos en sucursales

*El Mercurio*, 21 de julio de 2015

<http://www.emol.com/noticias/Economia/2015/07/21/727635/Sernac-denuncia-a-farmacias-por-no-informar-sobre-precios-de-medicamentos-en-sucursales.html>

El Servicio Nacional del Consumidor (Sernac) interpuso 19 denuncias en contra de las cadenas de farmacias Ahumada, Salcobrand y Cruz Verde tras detectar que algunos de sus locales no estaban informando correctamente los precios de los medicamentos.

Además, se verificó que dichas cadenas, en algunos casos, mantenían publicidad respecto de medicamentos que se venden con receta retenida, lo cual está prohibido por el Código Sanitario.

De las denuncias presentadas por la entidad, la cadena Salcobrand concentró nueve casos, seguido por siete correspondientes a FASA y tres a Cruz Verde.

La Región Metropolitana fue la que sumó más acciones legales, con cinco causas.

El director nacional del Sernac, Ernesto Muñoz, explicó que con estas acciones el servicio busca que la Justicia aplique el máximo de las multas que dispone la Ley del Consumidor a los locales denunciados.

Pero más allá de las multas, la autoridad recaló que lo que pretende el ente fiscalizador es que las cadenas de farmacias se ajusten a los estándares que establece la ley, pues de lo contrario, quienes padecen sus efectos son precisamente los consumidores, quienes se ven obligados a tener que recurrir a los dependientes para poder acceder a la información de los precios, viéndose impedidos de ejercer sus derechos a la libre elección, además de correr el riesgo de que no se le informe cuál es la mejor opción.

### Publicidad

A su vez, el Sernac dio a conocer un reporte de publicidad de medicamentos, con el propósito de conocer el comportamiento de las distintas farmacias y laboratorios y de este modo, poder corregir las conductas, en caso de incumplimiento a la ley. Este incluyó la oferta difundida en los medios de prensa de circulación nacional, televisión abierta y catálogos de farmacias.

Así la entidad detectó que dos farmacias, Salcobrand y Cruz Verde, no se ajustan a la normativa, puesto que exhiben un texto al final del afiche con una letra ilegible, es decir, menor a 2,5 milímetros y además, se registró que los catálogos contenían frases como "imágenes meramente referenciales" o "fotos sólo referenciales".

### Costa Rica. CCSS cambia de estrategia en sus farmacias para que pacientes tomen sus medicamentos

Irene Rodríguez S

*La Nación*, 14 de julio de 2015

[http://www.nacion.com/vivir/medicina/CCSS-estrategia-farmacias-pacientes-medicamentos\\_0\\_1499650104.html](http://www.nacion.com/vivir/medicina/CCSS-estrategia-farmacias-pacientes-medicamentos_0_1499650104.html)

Uno de los mayores problemas que hemos tenido en la institución es que la gente retira los medicamentos pero no se toma el tratamiento completo. Esto es un problema sobre todo en medicamentos para enfermedades crónicas o en antibióticos, donde la salud de la persona se pone en riesgo si no se toman".

En 2014, la CCSS despachó 79 millones de medicamentos, con una inversión de ₡145.000 millones (1US\$= ₡ 522,26).

Así, María del Rocío Sáenz, presidenta ejecutiva de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) comenzó la presentación de la nueva estrategia de farmacias en la institución, que busca que los pacientes tomen su tratamiento al día.

"Todo comenzó cuando hubo una visita domiciliaria y la gente de Farmacia preguntó por medicamentos vencidos y que ya no se usaban y se recogieron en bolsas de basura. Hubo una familia en la que el paciente falleció, pero ahí tenían todas las inyecciones de insulina que nunca usó", comentó Sáenz.

La modalidad comenzó a cambiar en 2007. Esta propuesta consiste en que si la persona tiene dudas sobre su medicamento, para qué sirve y cómo tomarlo, puede consultar con el farmacéutico para que le explique. Además, se crean horarios especiales según el momento en el que se pueda tomar cada pastilla o jarabe (pues algunos deben ser en ayunas y otros con comida), y se crean dibujos para decir cuáles corresponden al día y cuáles a la noche.

"A mucha gente se le dificulta, sobre todo a adultos mayores. El promedio de nuestros pacientes toma seis medicamentos al día, pero hay personas que toman hasta 15 fármacos diarios", explicó Esteban Vega, coordinador de servicios farmacéuticos de la CCSS.

El plan ya dio resultados. Un estudio realizado con 459 pacientes diabéticos entre 2007 y 2011 demostró que las descompensaciones por diabetes bajaron un 21%, y los valores más altos de hemoglobina un 47%.

### Costa Rica. Sector farmacéutico aumenta ventas y continúa inversiones

*La Nación*, 20 de julio de 2015

[http://www.nacion.com/economia/empresarial/Sector-farmacologico-aumenta-continua-inversiones\\_0\\_1500849919.html](http://www.nacion.com/economia/empresarial/Sector-farmacologico-aumenta-continua-inversiones_0_1500849919.html)

Las cadenas farmacéuticas en Costa Rica gastan cada vez más en abrir nuevos locales y centros de distribución (CEDI) en medio de una creciente y agresiva competencia.

En cinco años fueron inaugurados 63 nuevos puntos entre farmacias y droguerías, según registra del 2009 al 2014 la firma Euromonitor Internacional.

La farmacia vende medicamentos con receta como actividad principal, mientras que la droguería incluye productos sanitarios, cosméticos y artículos de tocador, entre otros.

Las farmacias son las que generaron la mayor cantidad de dinero, en total ₡402,2 millones ((1US\$= ₡522,26) en 2014, eso equivale al 70% más que en el 2009.

Fuerte expansión. En medio de movimientos como el cambio de mando de Cefa-Fischel, adquirida por la empresa nacional Cuestamoras el pasado 2 de julio, la competencia busca diferenciación en sus valores de servicio.

Tal es el caso de Farmanova Intermed. Como parte de una reestructuración operativa construirá un nuevo CEDI en Heredia, en agosto de este año, lo que representa una inversión de €3 millones del grupo familiar Inmobiliaria Apoteka S. A., dijo Rodrigo Salas, su director general.

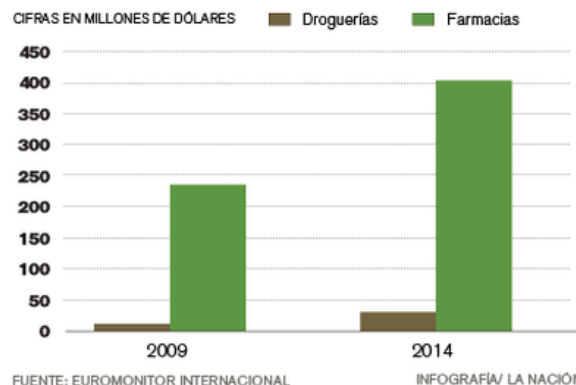
Esta compañía también está implementado el programa de remodelaciones y aperturas de Farmacias Sucre, parte de esto son los nuevos locales en Plaza Lincoln, San Francisco de Heredia, Desamparados y en el centro de Alajuela y Heredia.

En Goicoechea, la Compañía Farmacéutica, S. A. (Cofasa) puso en operación, este año, su nuevo CEDI, tras una inyección de recursos por €6 millones, dijo Carlos Calvo, gerente general.

Calvo manifestó que están orientados en seguir velando por la sobrevivencia de la farmacia comunal independiente, ofreciendo herramientas que agreguen valor al punto de venta.

MERCADO EN COSTA RICA

### Crecimiento de venta al detalle



Por su parte, José Gatgens, gerente general de la Corporación Nacional de Farmacias (Condefa) anunció que la compañía abrió hace poco un local en Tres Ríos (La Unión) y otro en Limón.

“Este 2015 duplicamos la inversión en nuestros puntos de venta orientados en los temas de información de servicios farmacéuticos”, indicó Gatgens.

Agregó que para el cierre del año y en el 2016 proyectan aumentar en alrededor del 10% la cobertura de locales que poseen en el ámbito nacional.

Consultados sobre los recientes movimientos registrados en Cefa-Fischel, los empresarios expresaron que están abiertos a la sana competencia.

‘Cefa-Fischel siempre ha sido un jugador importante en el mercado de los medicamentos. Es aún prematuro anticipar cambios fuertes en una actividad y un mercado tan competitivo y fuertemente regulado como el de los medicamentos’, externó Salas.

En el caso de Calvo, de Cofasa, el grupo Cefa-Fischel ‘ha demostrado que en otras dinámicas del mercado han sido muy exitosos’.

Por ahora, Cefa-Fischel aún no da a conocer si ejecutará cambios en su estrategia de expansión tras la nueva compra. Para este año tenía previsto la apertura de ocho nuevas farmacias.

### Ecuador. Pacientes del sistema público de salud podrán retirar medicamentos en farmacias privadas

Andrés Jaramillo

*El Comercio*, 3 de junio de 2015

<http://www.elcomercio.com/tendencias/pacientes-iess-medicinas-farmaciasprivadas-decretoejecutivo.html>

Cada hospital público tiene en la actualidad una farmacia para proveer medicamentos a sus pacientes. En el caso de la red del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS), por ejemplo, el médico entrega la receta y se la canjea en sus ventanillas. A este servicio se sumará otro, según el Decreto Ejecutivo 687, suscrito por el presidente de la República Rafael Correa, el 25 de mayo del 2015.

Ahí se establece que las farmacias privadas también entregarán medicinas. Se aclara que no rige para todos los casos. Solo para los pacientes del área de consulta externa. El Ministerio de Salud o el IESS se encargarán de pagar a las farmacias los montos correspondientes tras su facturación.

¿En qué farmacias se podrá retirar la medicina? Esto aún no está definido.

En el Decreto 687 se menciona que habrá un proceso de calificación con base a “criterios técnicos”. Lo mismo se hará con las casas de salud, pues primero se debe conocer cuáles realmente necesitan de este servicio. “Los precios de los medicamentos dispensados por las farmacias calificadas así como aquellos correspondientes al servicio de dispensación, se fijarán en el Tarifario para el Arsenal de Medicamentos definido por la autoridad sanitaria nacional”, reza en el Decreto.

El Ministerio de Salud tiene 30 días para expedir una normativa que permita la aplicación de este nuevo sistema.

### El Salvador: Las farmacias ya no venden antibióticos inyectables sin receta, según la DNM

Susana Joma

*El Nacional*, 6 de Agosto de 2015

<http://www.elsalvador.com/articulo/nacional/las-farmacias-venden-antibioticos-inyectables-sin-receta-segun-dnm-83812>

A un mes de que entrara en vigencia la regulación sobre la venta de antibióticos inyectables, la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) ha señalado que hasta el momento las farmacias cumplen con exigir receta a los usuarios que llegan a comprar ese tipo de productos.

El director de la DNM, Vicente Coto, expresó que tres semanas después de que esa instancia estableciera la disposición

encaminada a dar un uso racional a los antibióticos han realizado inspecciones en puntos de venta de medicamento.

La revisión abarcó 14 cadenas. En cada una inspeccionaron cinco farmacias. De acuerdo con Coto, implicó más o menos el 70 por ciento de volumen de ventas.

“Nosotros hemos supervisado ya farmacias prácticamente en toda la república. Ya tenemos el reporte y no hemos tenido problemas en cuanto a la presentación de la receta”, declaró Coto.

La idea de la DNM es que la población utilice estos fármacos sólo cuando sea necesario y prescrito por un médico, para evitar que se genere una resistencia a estos productos entre la población.

Cuando ocurre una resistencia, es que la sensibilidad del cuerpo se ha alterado y ya no responde a esos fármacos cuando se amerita utilizarlos frente a determinadas enfermedades.

“Este es un problema que va dejando pocas opciones terapéuticas”, argumentó el funcionario cuando lanzaron la regulación.

A partir de 2011 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una estrategia para detener este comportamiento.

Según Coto, en todas las farmacias sometidas a inspección, la mencionada dirección constató que se quedan con una copia de la receta que lleva el cliente, tal como se les indicó.

Añadió que eso lo contrastaron con el inventario de ingreso y con los productos que estaban presentes en las farmacias, y fue así como determinaron que se ha vendido antibióticos de la forma correcta.

El representante de la DNM dijo que aún están pendientes de realizar una evaluación relacionada con el consumo de los antibióticos inyectables. Esto podría darse en un mes más pues considera que para entonces ya podría establecerse una comparación de la demanda.

“En la venta obviamente me imagino que el consumo ha bajado, pero eso lo tendríamos que registrar para ver el dato concreto”, agregó.

### España. Competencia sugiere, una vez más, 'tumbar' el modelo farmacéutico regulado español

Alberto Cornejo

*El Global*, 22 de octubre de 2015

<http://www.elglobal.net/noticias-medicamento/2015-10-21/farmacia/competencia-sugiere-una-vez-mas-tumbar-el-modelo-farmacologico-regulado-espanol/pagina.aspx?idart=943483>

Recientemente, ante una pregunta de EG sobre las expectativas del sector ante la —por entonces— futura publicación de un informe de la Comisión Nacional de la Competencia (CNMC) sobre el modelo farmacéutico español, el presidente del Consejo General de COF, Jesús Aguilar, resumía el sentir de la profesión: "Es fácil de adivinar lo que va a decir el informe antes de

conocerlo". Y, efectivamente, nada nuevo bajo el sol. El informe ha visto la luz este 21 de octubre y vuelve a confirmar, como en documentos pasados, la repulsa de este organismo a todo lo que 'huela' a regulación en el modelo farmacéutico nacional.

En su 'Estudio sobre el mercado de distribución minorista de medicamentos en España' cuya elaboración fue anunciada el pasado mes de febrero, la Comisión Nacional de la Competencia vuelve a disparar a discreción contra el modelo farmacéutico regulado y el binomio titularidad-propiedad. Así, en este documento de más de 140 páginas, propone, entre otras cuestiones de gran calado, "eliminar el requisito de que los propietarios y titulares de oficinas de farmacia sean exclusivamente farmacéuticos; y se recomienda permitir la propiedad de más de una oficina de farmacia". Respecto a la ordenación y planificación, sus sugerencias también cortan 'por lo sano': "se recomienda eliminar las restricciones de acceso al mercado, los módulos de población y distancias mínimas (tanto entre oficinas de farmacia como entre éstas y centros de salud)". Sobre este aspecto, Competencia cree que la regulación actual "está limitando la apertura de farmacias e impidiendo la existencia de competencia en muchos municipios".

Como ya era conocido, Competencia ratifica en este nuevo informe su apuesta por la venta de medicamentos OTC en establecimientos distintos a las farmacias, e incluso permitir la venta de medicamentos sujetos a prescripción a través de sitios web. Eso sí, en este último caso, "con el requisito de que la dispensación se realice por un técnico competente", apostilla este informe. Quizá el único guiño a la importancia del profesional farmacéutico en todo el documento.

Asimismo, Competencia recomienda incluso la supresión del requisito de colegiación obligatoria para titulares y farmacéuticos ejercientes en oficinas de farmacia, y la eliminación de la reserva de actividad de los colegios farmacéuticos en la facturación y cobro de recetas. También acorde con el espíritu de este organismo, insta a la libertad de horarios y publicidad de las boticas, entre muchas otras recomendaciones de tintes liberales que recoge este estudio.

En este sentido, las sugerencias liberalizadoras que realiza Competencia en este estudio específico sobre el sector de oficinas de farmacia nacional ya fueron expuestas en otro informe el pasado mes de abril [1] sobre el texto refundido de la Ley de Garantías. En él, aún sin ser objeto principal del mismo, ya aprovechó la 'ocasión' para arremeter contra la ordenación farmacéutica nacional.

1. Alberto Cornejo. Competencia dispara a discreción contra toda la legislación farmacéutica. *El Global*, 30 de abril de 2015. <http://www.elglobal.net/noticias-medicamento/2015-04-30/politica-sanitaria/competencia-dispara-a-discrecion-contra-toda-la-legislacion-farmacologica/pagina.aspx?idart=907937>

### España. La botica debe sacar 'tarjeta amarilla' a las reacciones adversas

Alberto Cornejo

*El Global*, 18 de septiembre de 2015

<http://www.elglobal.net/noticias-medicamento/2015-09-18/farmacia/la-botica-debe-sacar-tarjeta-amarilla-a-las-reacciones>

[adversas/pagina.aspx?idart=932664&utm\\_source=mail&utm\\_medium=newsletter&utm\\_campaign=elglobal](http://adversas/pagina.aspx?idart=932664&utm_source=mail&utm_medium=newsletter&utm_campaign=elglobal)

El Consejo General pone en marcha el proyecto 'Vigila' para contrarrestar la actual "infranotificación" de RAM

No son árbitros de fútbol, pero los farmacéuticos comunitarios también pueden sacar tarjetas amarillas. De hecho, deberían hacerlo con más frecuencia, ya que, en su caso, las tarjetas de este color son la herramienta de la que disponen para notificar a las autoridades sanitarias posibles reacciones adversas de medicamentos (RAM), bien sea en su formato tradicional (papel) o digital.

Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con algunos miembros del colectivo arbitral, a los boticarios no se les puede acusar de ser excesivamente 'tarjeteros'. Todo lo contrario. En la farmacia comunitaria española existe "infranotificación" de efectos adversos causados por medicamentos (interacciones, errores de prescripción o administración, sobredosis, uso no intencionado...). Según apunta Mariano Madurga, jefe del Área de Coordinación del Sistema Español de Farmacovigilancia, "solo se notifican un 5 por ciento de las RAM que ocurren", además de recordar que "de nada vale detectar una reacción adversa en botica si no se notifica". Su papel en farmacovigilancia es, por tanto, mejorable.

El número 5 también protagoniza otras estadísticas en torno a las RAM. Son las causantes del 5% de ingresos hospitalarios y es la quinta causa de muerte hospitalaria. Por ello, con vista a "concienciar al farmacéutico sobre la importancia de detectar y notificar efectos adversos", según apunta su presidente Jesús Aguilar, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos ha puesto en marcha la iniciativa 'Vigila', que, con la colaboración de los colegios farmacéuticos y Cinfa, dará a conocer el procedimiento adecuado para realizar estas notificaciones "que siempre ha costado rellenar", completó Enrique Ordieres, presidente de la compañía farmacéutica.

A través de la implicación de los colegios provinciales —con la elección de coordinadores— y la entrega de material formativo a las farmacias participantes, "buscamos que la metodología para notificar RAM cale entre los profesionales", destaca el vocal nacional de Oficina de Farmacia del Consejo General, Teodomiro Hidalgo. A la hora de buscar causas a la "infranotificación", Hidalgo apunta que "algunas pueden parecer banales o leves, mientras que otras pueden ser difíciles de valorar por el farmacéutico". Precisamente, en la jornada de presentación de 'Vigila' que tuvo lugar el 16 de septiembre en Madrid, se recaló la importancia de notificar toda sospecha de RAM, se confirme o no finalmente. Tal como destacó Madurga en esta acto, "en ocasiones, la detección de RAM se basa en el sentido común y profesionalidad del farmacéutico".

En concreto, esta nueva acción se encuadra dentro del programa 'Hazfarma' puesto en marcha en 2014 por el CGCOF para ayudar a las boticas frente a sus nuevos retos asistenciales.

**España. Al que menos del 3% de las farmacias de España hará venta on line de medicamentos**

Eduardo Ortega Socorro

*Mirada Profesional*, 8 de septiembre de 2015

<http://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?id=3815&npag=2&e=nhomedes@utep.edu#.Vi5Ng7erSUK>

La puerta que se ha abierto este verano a que las farmacias españolas puedan vender medicamentos sin receta por internet no parece seducir a los profesionales, o al menos así lo prevén las compañías farmacéuticas. por.

Jordi Ramentol, presidente de la Asociación para el Autocuidado de la Salud (Anefp) y director general del Grupo Ferrer, explica que la patronal espera que, como mucho, entre el 2 y el 3% de las boticas del país se dedique a este tipo de comercio, es decir, entre 500 y 600 establecimientos.

Ramentol indica además que "deberíamos colaborar conjuntamente farmacéuticos e industria del autocuidado para que la venta "on line" de medicamentos esté asociada también a la formación e información de los pacientes". Explica que, si no, "se corre el riesgo de que se degrade la función del profesional a mero vendedor".

Ramentol aborda estas cuestiones durante en el Encuentro "Formación, Información y nuevas tecnologías en la Farmacia del siglo XXI", organizado en Santander por la Universidad Internacional Menéndez Pelayo con el patrocinio de Cofares y el Instituto de Formación Cofares (IFC).

El presidente de Anefp informa además de que la patronal está elaborando "la primera guía de buenas prácticas en comunicación digital de medicamentos sin receta", una iniciativa pionera y "única en el mundo" que en breve presentará a las autoridades sanitarias para que le den el visto bueno.

Por otro lado, reconoce que las compañías de autocuidado no se han introducido tanto como empresas en el ámbito de las redes sociales y que "se podría ir más rápido. Pero la falta de regulación en nuestro sector respecto a esto supone un riesgo", explica.

**Italia continúa con la liberación de su modelo farmacéutico aunque con reparos**

*Mirada Profesional*, 15 de septiembre de 2015

<http://miradaprofesional.com/ampliarpagina.php?id=3818&npag=2&e=nhomedes@utep.edu#.Vi5nQLerSUK>

El Gobierno italiano se encuentra realizando los últimos retoques a los textos que avalarán y reglamentarán el cambio de modelo farmacéutico. Del proyecto inicial hasta la propuesta actual surgieron modificaciones que suavizan el cambio.

En febrero de este año el parlamento italiano aprobó la denominada Ley de Competencia, con la intención de liberalizar su modelo farmacéutico. La norma en cuestión avalaba la apertura de boticas a capital no profesional, sin ningún tipo de limitación y la comercialización por fuera de las farmacias de una serie de medicamentos con receta y OTC.

Lo cierto es que de aquella "dureza" inicial poco ha quedado. En el transcurso de la semana pasada, La Comisión de Economía y Hacienda del Parlamento italiano aprobó el texto final de la

norma, el cual deberá ser nuevamente debatido el 21 de septiembre, aunque se estima que ya no habrá modificaciones sustanciales. Este texto final presenta varios retoques en comparación con la propuesta inicial.

En primer lugar, en su artículo número 32, la norma establece la prohibición de la participación alguna en la propiedad de boticas de "compañías farmacéuticas, médicos y visitadores médicos". Esta medida tiene por objeto "respetar la transparencia y las incompatibilidades". De igual modo, se establece la obligatoriedad de comunicar públicamente todos los pasos para la entrada de capital no profesional en las boticas.

Otro de los puntos que significan un cambio respecto al proyecto original tiene que ver con el mantenimiento de la dispensación exclusiva de ciertos fármacos de venta con receta. Así, se garantiza la seguridad de los pacientes como también la sustentabilidad de las pequeñas farmacias.

El último de los retoques tiene que ver con facilitar el traslado a los propietarios de farmacias ubicadas en municipios que hayan visto disminuir su población por debajo de los 6.600 habitantes y por último se le concede de al farmacéutico la posibilidad de ser propietario de más de 4 farmacias (antes ponía ese límite).

Por último, tanto en el proyecto original como en el actual, se indica que la parte de capital no profesional nunca podrá ser superior a la que tenga el farmacéutico.

### **Mexicanos se quedan con la antigua Farmasanitas**

*El Tiempo*, 15 de Agosto de 2015

<http://www.eltiempo.com/economia/empresas/farmacias-femsa-comercio/16237577>

### **Chile. Grupo Femsa sella la compra de farmacias Cruz Verde por cerca de US\$ 1.000 millones**

*El Mercurio*, 13 de agosto de 2015

<http://www.emol.com/noticias/Economia/2015/08/13/744873/Grupo-mexicano-Femsa-sella-la-compra-de-farmacias-Cruz-Verde-por-cerca-de-US-1000-millones.html>

Integrados por Salud y Fármacos

La empresa mexicana Femsa Comercio, propietaria y operadora de cadenas de comercio al detalle de formato pequeño, incluidas las tiendas Oxxo, anunció el acuerdo para la adquisición de una participación mayoritaria del Grupo Socofar, operador de las 643 farmacias Cruz Verde en Suramérica y 154 tiendas de belleza en Chile bajo la marca Maicao. Socofar es líder en el sector de farmacias y ocupa la posición número dos en el segmento de tiendas de belleza. Femsa selló la compra en una operación en torno a los US\$1.000 millones.

Además, Socofar participa en la producción de medicamentos genéricos y bioequivalentes en Chile y controla Farmasanitas en

Colombia, que opera más de 150 farmacias, farmacias in situ y dispensarios médicos con Cruz Verde y Farmasanitas.

Cruz Verde fue fundada por el químico farmacéutico Guillermo Harding Estay, abriendo su primer local el 2 de enero del año 1984, en Viña del Mar.

Femsa opera, además de KOF -la mayor embotelladora de Coca-Cola en el mundo- y tiene una participación minoritaria en la cervecera holandesa Heineken.

Femsa Comercio tendrá el 60 por ciento del capital de Socofar financiado con efectivo disponible.

El conglomerado mexicano, que también administra más de 13.000 tiendas Oxxo, entró al negocio de venta de medicamentos con la compra de una participación mayoritaria en la cadena de farmacias YZA en el 2013. También opera la cadena de farmacias Moderna Femsa Comercio tendrá el 60 por ciento del capital de Socofar financiado con efectivo disponible.

Durante los últimos doce meses, a junio del 2015, sus ventas ascendieron a más de 1,8 millones de dólares, mientras que su valor total, incluyendo la deuda neta es de 998 millones de dólares.

Los actuales accionistas controladores del capital de Socofar permanecerán como dueños del 40 por ciento del capital.

Para Eduardo Padilla, director general de Femsa Comercio "esta es la transacción correcta para nosotros, ya que nos provee de una gran plataforma regional de crecimiento. Socofar aporta un valor enorme no solo a través de su robusta red de tiendas y su excelente capacidad de distribución, sino también a través de la amplia experiencia de su excelente equipo directivo y accionistas".

Guillermo Harding, presidente de Socofar dijo: "Socofar le da la bienvenida a un socio con el cual podrá aprovechar oportunidades de crecimiento y que le brindará nuevas capacidades y capital para ayudar a materializarlas.

### **En el ojo de la FNE**

El pasado 14 de abril, la Fiscalía Nacional Económica (FNE) abrió una investigación, para dimensionar los posibles efectos que la venta, de la principal cadena de farmacias en Chile, tendría para la libre competencia.

"La referida operación incide en un rubro de alto impacto como es el mercado de distribución y producción de medicamentos y productos farmacéuticos, en general", señala el oficio.

Y añade: "Esta Fiscalía requiere realizar mayores indagaciones respecto a la operación, a fin de evaluar sus posibles riesgos anticompetitivos".

## **Otros Temas**

**AEMPS. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Segunda Edición: 2015**

El objetivo del Plan es dar una respuesta integral desde una perspectiva multisectorial al importante problema de salud pública que supone la resistencia a los antibióticos. El enfoque

holístico del Plan permite tener una visión global del problema abarcando tanto al ámbito de medicina humana como veterinaria. Este Plan da, además, cumplimiento a los requerimientos de la Comisión Europea y Consejo de Europa.

El Plan Nacional Resistencia Antibióticos (PRAN) auspiciado y coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios cuenta con la colaboración activa de seis ministerios (Sanidad, Agricultura, Economía, Interior, Defensa y Educación), todas las comunidades autónomas y más de 190 profesionales de la salud humana y veterinaria, pertenecientes a un total de 60 sociedades científicas, organizaciones colegiales, universidades y asociaciones profesionales.

Para acceder a la información pulse sobre la dirección, o bien copie y pegue ésta en su navegador:

<http://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/home.htm>

### **India tiene que ayudar a solucionar el problema global de sobreutilización de antibióticos** (*India needs to help solve global problem of antibiotic overuse*)

Matthew Driskill

*Fiercepharma*, 27 de octubre de 2015

[http://www.fiercepharmaasia.com/story/india-needs-help-solve-global-problem-antibiotic-overuse/2015-10-27?utm\\_medium=nl&utm\\_source=internal](http://www.fiercepharmaasia.com/story/india-needs-help-solve-global-problem-antibiotic-overuse/2015-10-27?utm_medium=nl&utm_source=internal)

Según el jefe de una comisión británica que está estudiando el problema, India tiene que asumir responsabilidad y ayudar a las industrias de todo el mundo a detener el uso excesivo de antibióticos, lo que provoca que muchas enfermedades se conviertan multidrogo-resistentes.

En una entrevista con el diario *The Hindu*, el execonomista de Goldman Sachs, Jim O'Neill, quien encabeza un panel sobre el tema, y que es quizás mejor conocido por acuñar el término "BRIC" en relación con las economías de Brasil, Rusia, India y China, dijo que la industria genérica de la India tiene un papel importante que desempeñar.

El panel que preside, que se inició el año pasado, ha publicado una serie de informes sobre el abuso de los antibióticos. Su último informe pone de relieve la necesidad de desarrollar herramientas de diagnóstico baratas y rápidas para asegurar que se prescribe el antibiótico con el espectro más estrecho capaz de curar al paciente. El panel también recomendó que se estableciera un fondo global de investigación y desarrollo para estudiar la resistencia a los antimicrobianos, informó *The Hindu*.

Según el panel, hasta 10 millones de personas de alrededor del mundo podrían morir antes de 2050 por el problema de la resistencia a los antibióticos.

"No estamos diciendo que las personas no deban recibir los antibióticos adecuados," O'Neill dijo a *The Hindu*. "En muchas partes del mundo hay una enorme necesidad de que se prescriban los antibióticos adecuados para preservar y alargar la vida de las personas - queremos dejar claro que esto debe hacerse mejor y con mayor frecuencia, pero para que esto suceda, necesitamos tener indicaciones más objetivas de cuando es realmente necesario utilizar antibióticos, en lugar de utilizarlos porque podrían ser de algún beneficio".

Compañías que trabajan en mejorar los métodos de diagnóstico en la India tienen un papel que desempeñar en la lucha contra la resistencia a los antibióticos, O'Neill dijo a *The Hindu*. Citó a SRL de la India, cuyo director general Sanjeev Chaudhry es asesor del grupo de revisión.

O'Neill dijo que la empresa india ofrece tecnología de punta a precios asequibles y dijo que dos de los principales hospitales británicos estaban utilizando sus servicios para hacer pruebas en muestras de sangre. También dijo que las empresas de genéricos como Cipla, cuyo presidente, Yusuf Hamied, también es asesor del panel de revisión, tienen un papel que jugar.

"La gente dice, con razón, que ha sido personalmente responsable de salvar millones de vidas a través de los genéricos, y creemos que hay mucho espacio para que eso sea una parte central de la solución", dijo O'Neill a *The Hindu*.

Agregó que el reto se debe a que las empresas occidentales se están centrando en los fármacos que pueden proteger de la competencia "por el máximo periodo de tiempo posible y a los precios más altos. Pero tenemos que encontrar el conjunto adecuado de incentivos y recompensas para ayudarles a que, cuando se trata de un bien público y global, se comporten y piensen de manera diferente. La manera como Cipla se ha acercado a la vida es un ejemplo fantástico y algo que queremos apoyar", dijo a *The Hindu*.

### **WHO. WHO pharmacovigilance indicators A practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems.**

Ginebra: WHO 2015.

[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficiency/EMP\\_PV\\_Indicators\\_web\\_ready\\_v2.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficiency/EMP_PV_Indicators_web_ready_v2.pdf?ua=1)

## **Otros Boletines de Interés**

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

**AEMPS. Informes mensuales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios:**

<http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/home.htm>

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

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>



Barcelona. **Institut Catala de Farmacologia. Butlletí Groc:**  
[http://www.icf.uab.es/inicio\\_e.html](http://www.icf.uab.es/inicio_e.html)

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

**CADIME: Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos**  
[http://www.cadime.es/es/listado\\_medicamentos.cfm](http://www.cadime.es/es/listado_medicamentos.cfm)

**Boletín Terapéutico Andaluz (BTA)**  
[http://www.cadime.es/es/boletines\\_publicados.cfm](http://www.cadime.es/es/boletines_publicados.cfm)

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

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

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

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

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

**CEVIME. Notas de Seguridad de Medicamentos**  
[http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime\\_notas\\_seguridad/es\\_cevime/2015.html](http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_notas_seguridad/es_cevime/2015.html)

**CIMUM. Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional de Colombia**

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

**FDA. Ver las modificaciones al etiquetado de los medicamentos que la FDA realiza mensualmente:**  
[www.fda.gov/medwatch/index.html](http://www.fda.gov/medwatch/index.html) Los acrónimos significan: BW= Advertencia de caja negra, C= Contraindicaciones, W= Advertencias, P= Precauciones, AR=Reacciones Adversas, PPI/MG= Prospecto para el Paciente / Guía de medicación

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

-Seguridad en el uso de medicamentos  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm333878.htm>

**FDA. Comunicados de Seguridad es español**  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm430907.htm>

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

**Revista de atención sanitaria basada en la evidencia “Evidencias en Pediatría”**  
<http://www.evidenciasenpediatria.es/>

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

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

**Therapeutics Letter en castellano**  
<http://www.ti.ubc.ca/es/TherapeuticsLetter>

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

