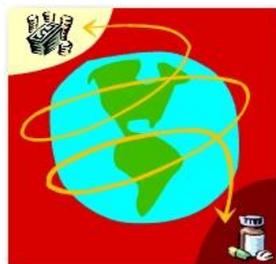


# **Boletín Fármacos:** *Farmacovigilancia y Uso Apropiado de los Medicamentos*

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

Publicado por  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 21, número 3, agosto 2018**



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

### **Editores**

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

### **Asesores en Farmacología**

Rogelio A. Fernández Argüelles, México  
Mariano Madurga, España

### **Asesor de Farmacia**

Emilio Pol Yanguas

### **Asesor en Prescripción y Utilización**

Juan Gervás, España

### **Corresponsales**

Rafaela Sierra, Centro América

### **Webmaster**

People Walking

### **Equipo de Traductores**

Núria Homedes, EE UU  
Enrique Muñoz Soler, España  
Antonio Ugalde, EE.UU.

### **Editores Asociados**

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil  
Albin Chaves, Costa Rica  
Hernán Collado, Costa Rica  
José Ruben de Alcantara Bonfim, Brasil  
Francisco Debesa García, Cuba  
Anahí Dresser, México  
José Humberto Duque, Colombia  
Albert Figueras, España  
Sergio Gonorazky, Argentina  
Alejandro Goyret, Uruguay  
Eduardo Hernández, México  
Luis Justo, Argentina  
Óscar Lanza, Bolivia  
René Leyva, México  
Roberto López Linares, Perú  
Benito Marchand, Ecuador  
Gabriela Minaya, Perú  
Bruno Schlemper Junior, Brasil  
Xavier Seuba, España  
Federico Tobar, Panamá  
Francisco Rossi, Colombia

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@hotmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Antonio Ugalde, 1808 Gelnciff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999079

# Índice

## Farmacovigilancia y Uso Apropiado de Medicamentos 2018; 21(3)

### Farmacovigilancia

#### Investigaciones

El fracaso programado de la farmacovigilancia. A propósito del “escándalo Depakine”: hay culpables y no son los médicos. No Gracias, 19 marzo 2018	1
Experto advierte sobre la asociación de los antidepresivos a la Citizens Commission on Human Rights International, 29 de mayo de 2018	5
Una revisión de la FDA descubre que datos adicionales respaldan la posibilidad de mayor riesgo a largo plazo del antibiótico claritromicina (Biaxin) en pacientes con cardiopatías FDA, 22 de febrero de 2018	8

#### Solicitudes y Cambios al Etiquetado

Atezolizumab (TECENTRIQ ). Riesgo de Miocarditis	9
Lamotrigina. La FDA advierte sobre una reacción grave del sistema inmunitario con el medicamento para convulsiones y enfermedades psiquiátricas lamotrigina (Lamictal)	10

#### Reacciones Adversas e Interacciones

Neuropatía periférica por medicamentos	11
Inhibidores del punto de control inmunitario. Los nuevos tratamientos oncológicos tienen efectos adversos desconcertantes	11
Inhibidores del punto de control inmunitario. Investigadores se preguntan sobre una enfermedad cardíaca mortal vinculada a los medicamentos contra el cáncer de gran éxito	12
Trimetoprim-sulfametoxazol (Bactrim) y nitrofurantoína (Macrobid). Ciertos medicamentos para las infecciones urinarias pueden aumentar el riesgo de defectos de nacimiento, advierten los funcionarios	13
Preocupa la seguridad de dos productos nuevos	14
Evaluación crítica de la valoración de causalidad de las interacciones hierba-fármaco en pacientes	16
Alemtuzumab. Nuevos efectos adversos graves con Alemtuzumab en la EM	16
Más evidencia de que los fármacos anticolinérgicos aumentan el riesgo de demencia	18
Benznidazol. Nuevos datos de seguridad para el medicamento que más se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Chagas	19
Ticagrelor asociado a apnea del sueño, disnea	19
Vareniclina. Medicamento para dejar de fumar vinculado a eventos adversos cardiovasculares	20

#### Precauciones

La FDA re-examina la seguridad de un nuevo medicamento controvertido <a href="#">Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá</a>	20
Los opiáceos de venta con receta aumentan el riesgo de infección grave. Pueden dañar el sistema inmune y facilitar la aparición de enfermedades como la meningitis y la neumonía	20
Asociación entre la exposición a inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina durante el embarazo y la estructura cerebral y la conectividad en niños	21
Demanda alega que la vacuna del herpes zoster Zostavax, que se usa frecuentemente, causó pérdida permanente de la vista	22

#### Otros temas de farmacovigilancia

El nuevo informe CDER destaca las iniciativas y prioridades en torno a la seguridad de los medicamentos <a href="#">Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá</a>	22
Declaración del Comisionado de la FDA, Scott Gottlieb sobre nuevas políticas para reducir la capacidad de productores de medicamentos de marca de utilizar los programas REMS para bloquear la entrada oportuna de medicamentos genéricos, ayudando a promover la competencia y el acceso <a href="#">Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá</a>	23
El CDC advierte acerca del incremento en cultivos de Shigella con posible resistencia a fluoroquinolonas	23
Los médicos hacen sonar la alarma sobre la "alternativa a los opiáceos": la gabapentina	24

Denuncia de la Asociación Agentes de Propaganda Médica contra publicidad del medicamento Ver en Boletín Fármacos: Ética, Derecho y Ensayos Clínicos 21 (3), bajo Ética en Publicidad y Promoción	24
---	----

---

### Uso Apropriado de Medicamentos

---

#### Investigaciones

Fármacos a evitar Therapeutics Letter, Septiembre – Octubre 2017	25
Prescripción para personas mayores frágiles Hilmer SN, Gnjidic D	27
¿Tendré que tomar estos medicamentos el resto de mi vida? SMarder SR, Zito MF	32
¿Hay evidencia convincente para cambiar las pautas de tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia? Stefan Leucht	33
Los antidepresivos ¿funcionan? Carroll AE	35
Vacunación profiláctica contra los virus del papiloma humano para la prevención del cáncer de cuello de útero y sus precursores Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL	37
Odontología. ¿Tengo que dar antibióticos? FármacosKm0, marzo 2018	39
¿Exceso de antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales? Roxana Tabakman	40
Redes Sociales y Conflictos de Intereses entre los Médicos Ver en Boletín Fármacos: Ética, Derecho y Ensayos Clínicos 21(3), bajo Ética en Investigaciones	42
McCarthy CP, DeCamp M, McEvoy JW. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis ¿siguen siendo metodologías de investigación útiles? No estamos seguros Ver en Boletín Fármacos: Ética, Dercho y Ensayos Clínicos 21(3), bajo Ética en Investigaciones	42
Møller MH, Ioannidis JPA, Darmon M	42

#### Prescripción

Las compañías farmacéuticas financian tres cuartas partes del presupuesto de la FDA para las revisiones científicas, y la agencia utiliza cada vez más la vía acelerada para aprobar medicamentos caros con efectos adversos significativos y sin beneficios demostrados para la salud. Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá	42
Las terapias que la FDA designa como 'avances significativos' pueden no ser verdaderos avances científicos Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá	42
Aprobaciones de medicamentos oncológicos por la FDA en la mira Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá	42
Monografías sobre medicamentos en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS	42
Nueva calculadora de riesgo podría cambiar la cantidad de aspirina, estatinas y medicamentos para la presión arterial que algunas personas consumen	43
Transición de los medicamentos de marca a los biosimilares: revisión sistemática de los resultados clínicos	44
Nueva guía de práctica clínica: Disminución en la prescripción de benzodiazepinas	45
Diclectin. El medicamento para las náuseas matutinas no funciona, según muestran documentos confidenciales de la industria revisados por un médico	46
Dolor de garganta: Guía NICE para la prescripción de antibióticos	47
Hipertensión. Las tiacidas, el primer product para la hipertensión	47
VIH. Tratamiento de bebés y adolescentes con VIH es deficiente Ver en Boletín Fármacos: Economía y Acceso 21 (3), bajo Acceso e Innovación	48
Vitamina D, calcio o suplementos combinados para la prevención primaria de fracturas en adultos que viven en la comunidad	48
Vacunas para prevenir la influenza en adultos sanos	48
V. Demicheli, T. Jefferson, E. Ferroni, et al	49

Vacunas para prevenir la influenza en niños sanos T. Jefferson, A. Rivetti, C. Di Pietrantonj, V. Demicheli	50
Vacunas para prevenir la influenza en los ancianos V. Demicheli, T. Jefferson, C. Di Pietrantonj, et al	52
Controversia y debate sobre la serie de vacunas contra el dengue, artículo 1: revisión de una vacuna contra el dengue autorizada: análisis de subgrupos inapropiados e informes selectivos pueden causar daños en los programas de vacunación masiva	54

## **Farmacia**

Argentina. La letra chica del acuerdo del PAMI con los laboratorios nacionales por los medicamentos <a href="#">Ver en Boletín Fármacos, bajo Agencias Reguladoras y Políticas 21(3), bajo Políticas en América Latina</a>	54
Argentina. Polémico acuerdo entre Farmacity y las Fuerzas Armadas	54
Argentina. Denuncia contra Farmacity por evasión impositiva	55
Argentina. Quintana reconoce posible “conflicto de intereses” y dice que este año venderá su parte de Farmacity	55
Argentina. Coherencia para la injusticia	56
Argentina. Farmacity en Prov de Bs As: Quién está detrás y quién rechaza la falta de respeto a la Ley de la Cadenera <a href="#">Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 21(3), Bajo Políticas en América Latina</a>	56
Argentina. Ante el silencio de Vidal, los distritos se ponen al frente de la lucha contra Farmacity <a href="#">Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 21(3), Bajo Políticas en América Latina</a>	56
Argentina. Lisandro Bonelli; “¿Por qué le decimos no a Farmacity? <a href="#">Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 21(3), Bajo Políticas en América Latina</a>	56
Chile. Gobierno lanza comparador de precios de medicamentos en farmacias	56
Chile. Ley de Fármacos II: Piñera agrega indicaciones y propone vender remedios en supermercados <a href="#">Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 21(3), Bajo Políticas en América Latina</a>	57
EE UU. Los farmacéuticos dicen que la avaricia corporativa está haciendo subir los precios de los medicamentos con receta y perjudicando su negocio	57
Mantener a las farmacias internacionales bajo la incertidumbre <a href="#">Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas 21(3), Bajo Políticas en EE UU y Canadá</a>	59
España. Una de cada tres recetas privadas de antibióticos en farmacias no cumple con la normativa vigente	59

## **Utilización**

La absurda paradoja que dispara el uso de antibióticos	59
Muchos de los que consumen antidepresivos descubren que no pueden dejarlos	60
Argentina. El abuso de analgésicos causa 5400 muertes por año	63
EE UU. Prevalencia y factores asociados al uso de estimulantes recetados, uso indebido, trastornos de uso y motivaciones para el uso indebido entre adultos en EE UU	64
EE UU. Benzodiazepinas: el "otro problema de las medicinas recetadas" en Estados Unidos	65
Los estadounidenses mayores están adictos a las vitaminas a pesar de la escasa evidencia de su utilidad	66
Las plantas de producción farmacéutica están descargando una gran cantidad de medicamentos en los ríos. <a href="#">Ver en Boletín Fármacos: Ética, Derecho y Ensayos Clínicos 21(3) bajo, Ética en Conducta de la Industria</a>	68

---

## Farmacovigilancia

### Investigaciones

**El fracaso programado de la farmacovigilancia. A propósito del “escándalo Depakine”: hay culpables y no son los médicos.**

No Gracias, 19 marzo 2018

<http://www.nogracias.eu/2018/03/19/fracaso-programado-la-farmacovigilancia-proposito-del-escandalo-depakine-culpables-no-los-medicos/>

En el año 2013, la socióloga Courtney Davis y su compañero del Kings College de Londres, John Abraham, escribieron un monumental libro sobre 30 años de desregulación (o de regulación insana) de las agencias públicas responsables de garantizar que los medicamentos y las tecnologías médicas sean efectivas y seguras cuando llegan al mercado [1].

Este proceso no ha sido espontáneo, sino que se ha producido gracias a la combinación de la capacidad de influencia de la industria farmacéutica y tecnológica y las convicciones ideológicas de políticos de izquierda y derecha que compraron la idea de que toda novedad tecnológica siempre aporta beneficios a los enfermos y además es progreso y riqueza para la sociedad.

Este mito, hoy en día, está definitivamente roto y seguir defendiéndolo solo obedece a sesgos ideológicos. Pero mientras se desmantela esta idea y los poderes públicos vuelven a actuar defendiendo en primera instancia la salud pública frente a los intereses económicos, los pacientes siguen sufriendo sus consecuencias: un mercado invadido por medicamentos no efectivos, no mejores que los más antiguos o directamente inseguros.

La salvaguarda administrativa ha fallado estrepitosamente. Davis y Abraham lo demuestran ampliamente. Pero también ha fracasado la salvaguarda profesional: los productos más utilizados por los médicos acaban siendo los de menor valor terapéutico, pero más publicitados [2]

#### **Data, data, data ¿Cómo se bebe de una catarata?**

Esta magistral frase del Dr. Drexler en una de sus canciones resume perfectamente el problema. Los periodistas que se han interesado por este tema nos preguntan ¿Cómo es posible que existiendo datos de la capacidad de hacer daño al feto del Depakine, los médicos hayan seguido prescribiéndolo? Pues porque el conocimiento no llega a los médicos: las alertas no son transmitidas con suficiente relevancia o llegan de manera ambigua o, incluso, con información incompleta. Y este estado de cosas, como decíamos, no es casualidad. Es un paradigma de seguridad que la industria ha impuesto en las agencias reguladoras y que pretende, en primera instancia, no retirar los medicamentos del mercado sino gestionar sus riesgos. Este paradigma, que puede ser útil para algunos fármacos, no lo es para los que tienen efectos adversos graves e impredecibles.

Peter Gotzsche explica muy bien en su libro “Medicamentos que matan y crimen organizado” la imposibilidad de gestionar el conocimiento tal como actualmente es presentado a los médicos: *“Es imposible para los médicos saber todo lo que deben saber para utilizar los medicamentos de una forma segura y, por eso, no es sorprendente que los médicos cometan muchos errores. El principal problema es que los reguladores piensan acerca de los fármacos de uno en uno y no les importa que sea muy difícil para*

*los profesionales conocer todas las alertas que emiten acerca de los mismos. Lo que a los reguladores les importa es no tener responsabilidades y que la culpa sea de los médicos: ya te lo dijimos ¿verdad?, transmiten las agencias y la industria a los médicos que acaban utilizando de manera imprudente por falta de conocimiento algunos medicamentos”* (p 130)

Más adelante continúa: *“Los errores humanos son frecuentes en un sistema demasiado complejo para poder ser gestionado por una mente humana. Imagínense un piloto de avión que tuviera que utilizar para pilotarlo cientos de botones que parpadean señalando ciertos peligros si se utilizan. Los pasajeros no deberían sentirse muy seguros”* (p 260)

#### **¿Qué es la gestión de riesgos cuando hablamos de medicamentos comercializados?**

En la monografía de Davis y Abraham hay un capítulo que merece la pena comentar ahora que ha saltado el escándalo Depakine: “Ciencia regulatoria y la política de gestión de riesgos: ¿Quién está protegido? Davis y Abraham relatan muy bien los efectos de la política de gestión de riesgos.

Tras la reducción en los tiempos de respuesta en la evaluación de los medicamentos que la FDA aceptó, debido a las presiones de la industria y la connivencia política, a mediados de los 90, por el inevitable menor rigor que este compromiso imponía, comenzaron a ser retirados un número significativo de fármacos del mercado norteamericano. Esto no interesaba ni a la economía de la industria ni a la reputación de la FDA. Había que darle otra vuelta al sistema: la gestión de riesgos.

Esta estrategia no fue asumida al mismo tiempo en la FDA y la EMA, aunque actualmente no existen diferencias. Este detalle ha permitido a Davis y Abraham hacer un estudio comparativo entre una política de gestión de riesgos (FDA) y otra de evitación de riesgos (EMA hasta el año 2005). Los autores analizan tres fármacos que fueron retirados del mercado europeo pero se mantuvieron en el norteamericano entre los años 1995 y 2003: tolcapone (Tasmar), trovafloxacino (Trovan) y levacetylmethadol (Orlaam)

#### **Tolcapone**

El tolcapone (Tasmar) fue un medicamento desarrollado por Roche en la década de los 90 para tratar el Parkinson. Tras 2-5 años de tratamiento con la levodopa, esta droga deja de ser eficaz progresivamente debido, entre otras cosas, a que una enzima llamada COMT (por sus siglas inglesas) la degrada reduciendo su disponibilidad en los tejidos cerebrales. Roche pensó que inhibiendo esta enzima se podría conseguir que la efectividad de la levodopa se mantuviera en el tiempo.

El tolcapone fue aprobado por la EMA en 1997 y por la FDA en 1998, a pesar de que (1) no había datos de efectividad

suficientes, (2) ambas agencias conocían sus efectos dañinos sobre el hígado, la mayoría leves y reversibles al abandonar el tratamiento (elevación de transaminasas), (3) existía, al menos, una muerte por fallo hepático en una mujer sin enfermedad hepática previa y (4) se habían detectado tres casos de síndrome neuroléptico maligno directamente relacionado con el fármaco.

Como dicen los autores:

*“Los reguladores dieron al medicamento el beneficio de la duda e intentaron resolverla con el fármaco en el mercado en lugar de haber exigido a Roche estudios adicionales sobre efectividad y seguridad antes de permitir su utilización. Los reguladores se conformaron con advertir en la ficha técnica que las enzimas hepáticas debían ser monitorizadas mensualmente, los primeros 3-6 meses de tratamiento”*

Tras un año en el mercado ya se habían registrado nueve casos de reacciones hepáticas severas, dos con la consecuencia de muerte por fallo hepático fulminante. En 1998 la EMA lanzó una alerta a los facultativos y pidió a Roche que informara también a los médicos y reforzara la información (proceso semejante al realizado por la EMA con el Depakine en 2014).

Dos semanas después de esta alerta, la EMA recibió informes sobre casos de efectos neurológicos graves y un nuevo fallo hepático severo en un enfermo, a pesar de la monitorización de enzimas que había realizado el médico prescriptor. Tras una convocatoria urgente del Comité de Seguridad de la EMA, éste concluyó que la seguridad de los enfermos no podía ser garantizada en una utilización habitual del medicamento, ya que ni el fallo hepático ni el síndrome neuroléptico maligno eran predecibles. La EMA concluyó que la estrategia de gestión de riesgos no protegía suficientemente a los pacientes y suspendió la comercialización del tolcapone un año después de haber permitido su introducción en el mercado y tras varias muertes y daños graves a enfermos. En ese momento ya estaban tomando el fármaco 60.000 enfermos en todo el mundo y la empresa había obtenido unos beneficios de 71 millones de dólares.

La FDA, conociendo exactamente los mismos datos que la EMA, decidió dejar el medicamento en el mercado y seguir gestionando sus riesgos a través del etiquetado y la información directa a los médicos a través de ROCHE que, esta vez, incluyó la información sobre muertes por fallo hepático (aunque no se informó de que una muerte se había producido a pesar de la monitorización). También se recomendó monitorizar las enzimas hepáticas cada dos semanas, restringir su utilización a casos de no respuesta a otros medicamentos, retirar tolcapone si no se observaban beneficios clínicos tras tres semanas de tratamiento y hacer firmar un consentimiento informado a los enfermos para asegurar que se había transmitido toda la información.

Tras esta intervención, la prescripción del tolcapone se redujo considerablemente en EE UU aunque, está claro, no se redujo el riesgo en los enfermos que siguieron tomándolo.

Tras la aceptación por la EMA de la estrategia de gestión de riesgos, en 2004, las autoridades europeas decidieron volver a permitir la utilización del tolcapone, aunque siguiera sin haber datos clínicos relevantes. Hoy en día el tolcapone está comercializado en todo el mundo. En España su precio es de 147 euros el mes. La revista independiente Prescrire recomienda

desde 2006 no usar tolcapone por sus riesgos hepáticos y neurológicos severos. No hemos encontrado datos actualizados sobre las consecuencias de mantener este fármaco en el mercado [3].

### **Trovafloxacino**

A mediados de los 90, Pfizer había desarrollado un nuevo antibiótico de amplio espectro vía oral e intravenosa, el trovafloxacino (Trovan). A pesar de que no había ventajas sustanciales sobre otros antibióticos, la FDA permitió su comercialización en 1997 y la EMA en 1998. Las ventas mundiales de Trovan ascendieron en 1998 en todo el mundo a US\$62 millones.

La FDA y la EMA conocían antes de su aprobación la capacidad de dañar el hígado de este fármaco. En los estudios remitidos por Pfizer podía observarse como más del 10% de los enfermos presentaban alteración de las enzimas hepáticas, aunque la empresa solo reconocía la mitad de incidencia y que ésta solo se daba si se tomaba el fármaco más de tres semanas (por ejemplo, en la prostatitis crónica).

Tras tener conocimiento de alteraciones hepáticas a las 2 semanas de tratamiento, la FDA puso en marcha un programa de monitorización específico para detectar los problemas hepáticos relacionados con este fármaco. Un año después de su comercialización, la FDA había recibido 38 informes de daño hepático por el trovafloxacino tras una media de 11 días de utilización. No había ninguna muerte relacionada, aunque sí 1 caso que necesitó trasplante hepático tras un fallo fulminante. Pfizer negaba que los casos tuvieran que ver con su fármaco y negoció duramente con la FDA qué tipo de advertencia debía trasladarse a los médicos. Finalmente se hicieron cambios en la ficha técnica y los prospectos donde se recomendaba monitorizar enzimas hepáticas si aparecían síntomas de hepatitis o pancreatitis (?).

La EMA, a pesar de la experiencia norteamericana, no recomendó a los médicos ninguna precaución especial con el trovafloxacino hasta que en mayo de 1999 recibió informes de daño hepático grave en 140 enfermos (8 necesitaron trasplante hepático) y su Comité de Seguridad concluyó que este daño no era predecible. Debido a que se contaba con alternativas más seguras y a pesar de la oposición de Pfizer, el medicamento fue retirado del mercado europeo en agosto de 1999. En esas fechas, más de 2,5 millones de enfermos habían utilizado el fármaco en todo el mundo (200.000 en Europa).

La FDA, con los mismos datos, permitió que el fármaco siguiera en el mercado, restringiendo su utilización mediante alertas y su uso exclusivamente hospitalario. La utilización del trovafloxacino disminuyó en EE UU, pero no el riesgo para los enfermos que lo utilizaban. El trovafloxacino se sigue utilizando en los hospitales de EE UU. En Europa sigue fuera del mercado.

En 2011, los tribunales norteamericanos reconocieron el daño causado por un ensayo clínico ilegal de Pfizer realizado en Nigeria con Trovan, sin conocimiento ni de las autoridades ni de los pacientes y que causó la muerte de al menos 11 niños por meningitis (se comparaba su utilidad para esta indicación con otro medicamento)

### **Levacetilmetadol**

En 1993, la FDA aprobó el levacetilmetadol (Orlaam) como una alternativa a la metadona en el tratamiento de la adicción a opiáceos. En Europa no fue aceptado hasta 1997. El Orlaam no ofrecía ninguna ventaja sustancial sobre la metadona excepto que se podía tomar cada tres días en lugar de diariamente como sucedía con la metadona (sin embargo, en los ensayos clínicos la adherencia era semejante).

Antes de su introducción, ambas agencias conocían los riesgos importantes del medicamento, fundamentalmente cardíacos (prolongación del QT, un efecto relacionado con arritmias potencialmente mortales). A pesar de ello, tanto la FDA como la EMA decidieron introducir en el mercado el medicamento con las advertencias habituales de monitorizar el QT (esta estrategia se ha comprobado ineficaz para prevenir arritmias severas).

Entre 1997 y 1999, la EMA recibió informes de 10 casos de arritmias graves en pacientes jóvenes asociadas a la utilización del fármaco (4 necesitaron marcapasos y 1 falleció). Tras 2 alertas transmitidas a los médicos informándoles de los problemas pro-arrítmicos, la EMA decidió retirar el fármaco en 2001.

La FDA con la misma evidencia, mantuvo el medicamento en el mercado, realizando nuevas advertencias sobre su peligrosidad. En 2003, la empresa que lo comercializaba, decidió retirarlo del mercado voluntariamente.

### **La estrategia de “gestión de riesgos” está al servicio de los intereses comerciales y no de la salud pública**

Los autores concluyen tras estos tres ejemplos como la estrategia de gestión de riesgos de la FDA ha permitido riesgos intolerables para los enfermos norteamericanos comparada con la política de la EMA de retirar fármacos del mercado que, además, no aportaban ventajas sustanciales. La EMA, no obstante, desde mediados de los años 2000, sigue la misma estrategia de gestión de riesgos que la FDA.

Los autores concluyen: *“La estrategia de gestión de riesgos reduce la conflictividad de las agencias con la industria que supone retirar un fármaco del mercado y traslada la responsabilidad a los médicos dentro de la ideología de la elección del consumidor, evitando las acusaciones que hacen las empresas a los gobiernos de una excesiva interferencia en los mercados”*

Sin embargo, como reconoce un funcionario de la FDA entrevistado por los autores: *“Creo que la gestión de riesgos es una táctica para permitir que los productos sigan en el mercado... La estrategia es “aprúebalo todo y advierte de los riesgos”. Pero esta idea puede ser devastadora para la salud pública... la gente espera que las agencias hagamos nuestro trabajo y los protejamos”*

Las agencias no pueden decir tampoco, “ah, perdonen, es que pensábamos que las alertas funcionaban”. En 2001 se publicó un artículo en JAMA que examinó el efecto de las alertas de la FDA, incluyendo las cartas personalizadas tipo “Estimado profesional sanitario”, en la utilización de un antidiabético comercializado entre los años 1997 y 2000, la troglitazona [4].

Poco después de que se comercializara la troglitazona, se supo de su capacidad para producir fallo hepático grave. Graham y sus colaboradores examinaron el efecto de 4 alertas consecutivas de la FDA (entre 1997 y 1999) –advirtiendo a los médicos de los efectos adversos y recomendando prudencia en la prescripción y monitorización hepática- en 7000 pacientes que utilizaban el medicamento. Su conclusión es que menos del 5% de los enfermos se realizaron los test recomendados de monitorización de enzimas hepáticas concluyendo que: *“La gestión de riesgo de la FDA no consigue resultados significativos en el tratamiento de los pacientes”*

Otro equipo de investigación [5] analizó en el año 2000 el resultado de las alertas de la FDA sobre la utilización de la Cisaprida, un medicamento de baja utilidad terapéutica prescrito para el ardor de estómago, pero capaz de producir alteraciones en el ritmo cardíaco, sobre todo cuando se combinaba con otros fármacos. Los autores analizaron el efecto de las alertas de la FDA sobre la utilización del fármaco en 22.000 enfermos. Las alertas disminuyeron la utilización de la cisaprida un 2%.

Davis y Abraham concluyen su capítulo dedicado a la gestión de riesgos: *“Dadas las mínimas evidencias que el paradigma de la gestión de riesgos tiene para proteger a los enfermos, los recursos de las agencias dedicados a advertir sobre los peligros de medicamentos poco efectivos y con alternativas, que pueden ser simplemente retirados del mercado, deberían ser utilizados en otras estrategias más efectivas para velar por la seguridad de los enfermos”*

Entre 1995 y 2003 la EMA fue más prudente que la FDA. Sin embargo, desde 2005 la EMA utiliza una estrategia de gestión de riesgos denominada “European Risk Management Strategy” que, como pasó en la FDA, se está utilizando, según Davis y Abraham, para poder mantener medicamentos inseguros en el mercado

### **¿Cuántos medicamentos están hoy comercializados y deberían haber sido retirados o no aprobados si las agencias velaran por la salud pública?**

La revista francesa *Prescrire*, un boletín farmacoterapéutico independiente y sumamente prestigioso por la calidad de sus informes, señala desde hace 6 años una lista de fármacos no recomendados en ninguna circunstancia [6], por estar asociados a efectos secundarios graves o tener alternativas más seguras. Es decir, enumera los medicamentos que deberían haber sido retirados del mercado o no aprobados si la EMA hiciera bien el trabajo para el que fue creada: proteger a los enfermos

El análisis de *Prescrire* de 2018 identifica 90 medicamentos cuya relación beneficio/riesgo es desfavorable en todas las situaciones clínicas para las cuales están autorizados en Francia o en la Unión Europea (UE).

En castellano, puede verse un buen resumen en esta página del gobierno de Perú <http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticias/364-prescrire-2018-actualizacion-de-la-lista-de-medicamentos-a-evitar>

### **El escándalo Depakine**

La Agencia Española (AEMPS), siguiendo las recomendaciones de la EMA, en el año 2014 añade información específica sobre la

peligrosidad del Valproato y derivados para el embrión en la ficha técnica.

También solicita que la empresa comercializadora, Sanofi, mande cartas a todos los profesionales tipo “Estimado profesional sanitario”

([http://productos.sanofi.es/Depakine\\_DHPC.pdf](http://productos.sanofi.es/Depakine_DHPC.pdf)). Hasta entonces y desde los años 90 el prospecto aludía genéricamente a tener precaución en la utilización del Valproato durante el embarazo. Incluso, en 2003, la ficha técnica todavía aconsejaba (<https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2003/9/22/f60352%20depakine%20199911.pdf>): “En una mujer epiléptica tratada con valproato **no** parece justificado desaconsejar una concepción. Si se considera la posibilidad de un embarazo debe replantearse la necesidad del tratamiento antiepiléptico.”

Pero en el año 2000 ya había datos de que el llamado síndrome fetal por anticonvulsivantes era mucho más frecuente con el Valproato que con otros antiepilépticos [7]. Nada de esto aparece en la ficha técnica, en 2003: “En las mujeres epilépticas tratadas con cualquier antiepiléptico sin distinción, se ha demostrado una tasa global de malformaciones (aproximadamente el doble de la población general) situada alrededor del 4%; si bien se advierte una mayor incidencia de niños malformados con politerapia, la responsabilidad respectiva de los tratamientos y de la propia enfermedad no ha podido establecerse con seguridad.”

Por testimonios que podemos leer en los medios de comunicación estos días (<http://www.laverdad.es/murcia/cati-dijeron-siguiera-20180318011108-ntvo.html>), es obvio que estas alertas genéricas no llegan a la mayoría de los médicos.

Cuatro años más tarde, tras la alerta del 2014, la EMA y la AEMPS, reconocen la poca efectividad de la información lanzada en 2014. Lo reconocen ¡en febrero de 2018! [8]: “Los resultados de estos estudios indican que las medidas adoptadas no fueron suficientemente efectivas, concluyéndose que es necesario intensificar las restricciones de uso establecidas anteriormente e introducir nuevas medidas para mejorar la información y el asesoramiento de las mujeres.”

Tras la insistencia de los medios de comunicación, en la Comunidad de Murcia, el consejero de sanidad reconoce que existían casi 500 mujeres en edad fértil tomando el Depakine en enero de 2018 [9].

Es decir, desde hace al menos 18 años, se están “gestionando los riesgos” del Depakine, un sistema que sabemos no funciona para los riesgos graves, cuando debería haberse arbitrado alguna otra solución más drástica como propone el catedrático de farmacología Joan-Ramon Laporte: “¿Por qué no se ha limitado su dispensación a la farmacia hospitalaria, o se han establecido filtros informáticos para que a los profesionales les salte una alerta instando a cambiar el medicamento? ¿Por qué no se ha incluido el fármaco en el grupo de los que requieren de una vigilancia especial? El consumo de Depakine no ha disminuido en los últimos años pese a los estudios y las alertas, e incluso se han extendido sus indicaciones en el campo de la psiquiatría.” [10]

El escándalo del Depakine es un desastre cuidadosamente programado. Un desastre que ya venía sucediendo con otros medicamentos pero que escandaliza especialmente ahora porque afecta a miles de niños y familias inocentes que confiaban en que las autoridades estaban haciendo su trabajo: protegerles.

### ¿Qué hacemos ahora?

Ahora solo toca controlar los daños y ayudar a las víctimas

#### (1) Control de daños

1- Ni una mujer más en edad fértil tomando Valproato sin información exhaustiva sobre sus riesgos en caso de embarazo y la necesidad de anticoncepción sincrónica (como se hace con la isotretinoína / Roacután <http://www.dermalacant.es/profesionales/consentimientos/ISOTRETINOINA.pdf.pdf>)

2- Retirada en ficha técnica de la indicación del valproato para el trastorno bipolar ya que cuenta con muy pocas evidencias y hay alternativas seguras y efectivas (esta indicación es la que está haciendo que la prescripción de valproato siga en aumento)

3- Establecer un procedimiento de dispensación de “especial control” [11]: este es un procedimiento muy frecuente y que se lleva a cabo, por ejemplo, con la talidomida. Hay pacientes epilépticos de difícil control donde el valproato es la única alternativa.

#### (2) Ayuda a las víctimas

1- La administración debe hacer autocrítica y asumir que el daño se ha producido por su mal funcionamiento: El desastre del Depakine se ha producido a pesar de tener conocimiento científico accesible y un sistema de regulación responsable de evitar estos casos. Hay responsabilidad de la administración porque su correcto funcionamiento hubiera evitado el daño. La agencia francesa, en plena tormenta política, ya ha entonado su *mea culpa*. Como podemos leer en el Butletí groc que lanzó la alarma “académica” en España: “El informe oficial de la Agencia Francesa de Medicamentos (ANSM) reconoce que en 2015 había 934 publicaciones sobre embarazo y ácido valproico en Medline. Las “pruebas” eran del dominio público. El informe concluye: “En Francia y en Europa las alertas han sido motivadas más por señales exógenas, sobre todo mediáticas, que por un análisis de los datos de farmacovigilancia y de las publicaciones científicas”.

2- Asumir un daño que habría sido evitable supone también aceptar el derecho de las víctimas a ser ayudadas e indemnizadas. En Francia, el estado asume que ahora es su responsabilidad establecer ayudas especiales para las familias afectadas y un sistema justo y rápido de indemnizaciones. En España, las autoridades estatales y autonómicas deben comenzar por realizar una identificación proactiva de las familias afectadas.

3- SANOFI tiene responsabilidad porque no ha cumplido con su obligación de vigilancia post-comercialización. Haya sido involuntario o deliberado, su ineptitud ha generado un daño objetivo que debe ser indemnizado. Lo mejor para SANOFI sería reconocer su culpabilidad y arbitrar un sistema para indemnizar a las familias afectadas lo más rápidamente posible y no esperar a procedimientos judiciales siempre lentos y dolorosos para las familias.

## Referencias

1. Davis C and Abraham J. Unhealthy pharmaceutical regulation: innovation, politics and promissory science. Health Technology and Society. 2014.
2. Lexchin J. The relation between promotional spending on drugs and their therapeutic gain: a cohort analysis. CMAJ, 2017;5(3):E724-E728 <http://cmajopen.ca/content/5/3/E724.long>
3. Prescrire. Tolcapone: new drug. In Parkinson's diseases: unacceptable risk of severe hepatitis. Prescrire Int 2006, 15(82):54-7
4. Graham DJ, Drinkard CR, Shatin D et al. Liver enzyme monitoring in patients treated with troglitazone. JAMA 2001; 286(7):831-833 doi:10.1001/jama.286.7.831
5. Smalley W, Shatin D, Wysowski DK. Contraindicated use of cispripide. Impact of Food and Drug Administration regulatory action. JAMA 2000;284(23):3036-3039. Doi:10.1001/jama.284.23.3036
6. Prescrire. Towards better patient care: drugs to avoid in 2018. Prescrire Int 2018; 27(192):107-1.
7. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, et al A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes Journal of Medical Genetics 2000;37:489-497.
8. AEMPS. Ácido Valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo. Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC). Información para profesionales sanitarios, 13 de febrero de 2018 [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH\\_FV\\_3-acido-valproico.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_3-acido-valproico.htm)
9. García A. Medio millar de murcianas toma el fármaco prohibido para embarazadas. LA Opinión de Murcia, 7 de marzo de 2018. <http://www.laopiniondemurcia.es/comunidad/2018/03/07/medio-millar-murcianas-toma-farmaco/903605.html>
10. Pérez Parra J. Los afectados por el Depakine se preparan para una larga batalla judicial. La Verdad, 18 de marzo de 2018. <http://www.laverdad.es/murcia/afectados-depakine-preparan-20180318011139-ntvo.html>
11. Santos B, Perez I. Procedimiento de Dispensación de Especial Control. Farmacia Hospitalaria <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap2612.pdf>

### Experto advierte sobre la asociación de los antidepresivos a la violencia (*Expert warns of antidepressants linked to violence*) Citizens Commission on Human Rights International, 29 de mayo de 2018

<https://www.prnewswire.com/news-releases/expert-warns-of-antidepressants-linked-to-violence-300655424.html>

Traducido por Salud y Fármacos

La Comisión de Ciudadanos por los Derechos Humanos (Citizens Commission on Human Rights CCHR) dice que las pruebas para el despistaje de problemas de salud mental que se hacen en las escuelas y los psicotrópicos pueden contribuir a que se comenten actos violentos carentes de sentido

A raíz de actos recientes de violencia sin sentido, especialmente en las escuelas, la Comisión de Ciudadanos por los Derechos Humanos (CCHR), el organismo que vigila la salud mental, instó a las autoridades estatales y a los educadores a no adoptar "las pruebas de despistaje de salud mental" que se hacen en las escuelas con la falsa esperanza de prevenir la violencia. Estas evaluaciones podrían exacerbar el problema si contribuyen a que los niños reciban medicamentos psicotrópicos, dice CCHR. Independiente de las declaraciones de CCHR, el Dr. David Healy, experto internacional en psicofarmacología, calculó que el 90% de los tiroteos escolares hasta el 2012, durante más de una década, se relacionaron con los antidepresivos ISRS (p. ej., fluoxetina, paroxetina, sertralina, etc.) [1]. El Dr. Healy advirtió: "La violencia y otros comportamientos potencialmente delictivos que resultan del consumo de medicamentos de venta con receta son el secreto mejor guardado de la medicina"[2].

En un estudio internacional publicado a principios de este año, CCHR documentó 36 tiroteos en escuelas y actos de violencia relacionados con la escuela que datan de 1988. Todos los delitos fueron cometidos por personas que tomaban o estaban dejando de tomar medicamentos psiquiátricos. Según el estudio, 172 personas resultaron heridas y 80 fueron asesinadas, como se puede leer en una nota reciente del servicio de noticias en línea, The Blaze. Lee el informe aquí. <https://www.cchr.org/pdfs/violence-report.pdf>

Casos recientes han reforzado la posición de CCHR. El 20 de mayo, la policía acusó a un padre de 62 años de asesinato en primer grado después de que, según ellos, estrellara intencionalmente su Jeep en un restaurante de Carolina del Norte

matando a dos familiares. Había ido al restaurante con la familia y se excusó del grupo. Los familiares estaban comiendo aperitivos y asumieron que el hombre se había levantado para usar el baño. Momentos después, estrelló su vehículo a gran velocidad en el área donde sabía que estaba sentada su familia. Según el pastor de la congregación a la que asistía ese hombre, le recetaron antidepresivos y medicamentos contra la ansiedad. Supuestamente le dijo al pastor que los estaba tomando correctamente y que estaba viendo a un psiquiatra, así como a su médico de familia [3].

El 19 de mayo, The West Australian informó que un abuelo australiano, de 61 años, había matado a tiros a su esposa, a su hija y a cuatro nietos a las pocas semanas de comenzar a tomar un antidepresivo. Según el artículo, los antidepresivos más nuevos "aumentan los niveles de serotonina en el cerebro" y "en casos raros, pueden contribuir a la violencia extrema, el asesinato y el suicidio, especialmente en las primeras semanas de tratamiento". Un amigo de la familia le dijo al periódico: "Creo que, por el bien de la sociedad, estos medicamentos que alteran la mente deben denunciarse como peligrosos" [4].

### Los tribunales reconocen los riesgos de los medicamentos

Estos son los peligros, que se incluyen en las advertencias de las agencias reguladoras de medicamentos y que muchos expertos que aparecen en el estudio de CCHR reconocen, y que según CCHR los educadores y los funcionarios estatales deben conocer, "Los medicamentos psiquiátricos causan violencia y suicidio".

Los tribunales han reconocido el papel de los medicamentos psiquiátricos en los delitos violentos.

- En enero de 1999, un estudiante de 27 años de la Universidad de North Dakota disparó y mató a su hija de cinco semanas y se hirió después de haber consumido un estimulante durante un par de semanas. Tras la primera semana de tratamiento, describió delirios y alucinaciones. Shire Richwood, el

fabricante del medicamento emitió un comunicado para el tribunal diciendo que la psicosis es un efecto secundario de esta clase de estimulantes. Los cargos contra el joven fueron desestimados cuando varios médicos informaran que sufría un "Desorden Psicótico Inducido por Anfetaminas" [5]. (En 1994, la FDA escribió al Dr. Mark Abramowicz por el borrador de un artículo sobre los estimulantes que se utilizan para el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, donde sugería que la sección de efectos adversos debía mencionar la "psicosis tóxica". Recientemente, el New York Times hizo referencia a que la guía de medicamentos de la FDA sobre el metilfenidato dice que hay que vigilar por "si empeora o aparecen comportamientos hostiles").

- El 25 de mayo de 2001, un juez australiano culpó al antidepresivo, sertralina, de convertir a un esposo pacífico y respetuoso de la ley, en un asesino violento. El hombre no tenía antecedentes de violencia ni tendencias suicidas, y había tenido un empleo remunerado durante toda su vida. El juez Barry O'Keefe dijo que si el acusado no hubiera tomado el antidepresivo, "era abrumadoramente probable que [su esposa] no hubiera sido asesinada..." [6]. Fue sentenciado a tres años de prisión.
- En junio de 2001, un jurado de Wyoming otorgó US\$8 millones a los familiares de un hombre de familia, abuelo cariñoso y no violento que después de tomar un antidepresivo que le habían recetado para la ansiedad empezó a tirar tiros. Dos días después, el padre dio tres tiros a las cabezas de su esposa, su hija y su nieta de nueve meses, y se suicidó. El jurado determinó que la paroxetina "puede ocasionar que algunas personas se vuelvan homicidas y / o suicidas" y que el medicamento fue 80% responsable de los actos subsiguientes [7].

#### Las pruebas de despistaje de salud mental crean más problemas

A raíz del terrible tiroteo en la escuela secundaria Santa Fe en Texas que dejó diez muertos, el gobernador de Texas Greg Abbott organizó mesas redondas con la esperanza de encontrar estrategias para mejorar la seguridad escolar en todo el estado.

Independientemente que el tirador de Texas estuviera tomando psicotrópicos o no para su presunto comportamiento desequilibrado, preocupa que Texas quiera hacer una evaluación más amplia de la salud mental, algo que, aunque parezca esperanzador, podría simplemente avivar el problema.

La División de Justicia Criminal de la oficina del gobernador de Texas otorgó US\$565.000 al Proyecto de Telemedicina, Bienestar, Intervención, Triage y Referencia (TWITR) del Centro de Ciencias de la Salud de Texas Tech University para identificar a los estudiantes de secundaria y preparatoria con mayor riesgo de cometer actos de violencia en las escuelas, y poder intervenir antes de que suceda [8]. La beca era para el periodo entre septiembre de 2014 y agosto de 2016. A través del programa, se identificó a los estudiantes en riesgo de 10 distritos escolares del oeste de Texas que mostraron un comportamiento agresivo o perjudicial, y luego se hizo un tamizaje para determinar si requerían servicios psiquiátricos.

Desde su lanzamiento, se han referido más de 400 estudiantes al programa, y 200 se han sometido a exámenes para detectar presunta ansiedad, depresión, soledad, aislamiento y si son propensos a la violencia o a pensamientos violentos [9]. Esta es una cifra sorprendente, dice CCHR, teniendo en cuenta que los psiquiatras admiten que no tienen forma de predecir la violencia. En un artículo publicado en Rutgers Law Review, Henry Steadman y Joseph Coccoza también concluyeron que "no hay evidencia empírica que respalde la posición de que los psiquiatras tienen experiencia especial en la predicción precisa de la peligrosidad" [10].

Además, los métodos de diagnóstico de los psiquiatras son subjetivos y varios métodos de detección tienen tasas de falsos positivos extraordinariamente altas, es decir, un alto riesgo de ser etiquetados erróneamente con un trastorno mental y recibir tratamiento farmacológico.

El proyecto TWITR informó:

38 (17%) fueron enviados a hospitales psiquiátricos o salas de emergencia.

44 (20%) enviados a otros lugares por prescripción psiquiátrica, como un campus disciplinario o una ubicación educativa alternativa.

57 (26%) fueron derivados a otros servicios por cosas como ansiedad, trastornos alimentarios, etc.

65 fueron referidos por ideación suicida o autolesión.

94 estudiantes fueron referidos al proyecto TWITR por ira o violencia.

Karen Effrem, MD, pediatra y presidenta de Education Liberty Watch (anteriormente Ed Watch), señala una serie de problemas con el proyecto. "Mientras los funcionarios federales, estatales y locales intentan mejorar la seguridad de los estudiantes tras el trágico tiroteo en la escuela de Parkland, Fla. [Y ahora el tiroteo en Santa Fe High School], la creciente preocupación por la salud mental de los estudiantes ha contribuido a incrementar el tamizaje de los problemas de salud mental en estudiantes" [11].

La Dra. Effrem declaró: "Hay tantos problemas con las bases sobre las que se construyen estos programas, es difícil saber por dónde empezar. Comencemos con la aceptada subjetividad de los criterios de diagnóstico de enfermedades mentales. Cuando la última versión del manual de diagnóstico de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) estaba a punto de ser publicada, el Dr. Dilip Jeste, presidente de APA en ese momento, admitió: "En la actualidad, la mayoría de los trastornos psiquiátricos carecen de biomarcadores diagnósticos validados, y aunque se están logrando avances considerables en el campo de la neurobiología, los diagnósticos psiquiátricos todavía se basan principalmente en la evaluación clínica". En otras palabras, como dijo Thomas Insel, exdirector del Instituto Nacional de Salud Mental, los diagnósticos psiquiátricos se basan en un consenso [voto] sobre grupos de síntomas clínicos, no en una medida objetiva de laboratorio" [12].

La Dra. Effrem citó a la OMS que aborde el complicado problema de diagnosticar a niños y adolescentes: "La infancia y la adolescencia son fases de desarrollo, es difícil establecer límites claros entre los fenómenos que forman parte del desarrollo normal y los que son anormales".

"También es importante discutir la precisión de los instrumentos de tamizaje de la salud mental, dado que ambos programas están haciendo despistajes en las escuelas. El Columbia Suicide Screen tiene una tasa de falsos positivos del 84%. Otros recomendados por la Academia Estadounidense de Pediatría tienen índices de falsos positivos de 71% y 59%", afirmó la Dra. Effrem.

Además, los medicamentos recetados para tratar los problemas de la niñez y la adolescencia, como los antidepresivos ISRS, "en niños y adolescentes se asocian a pensamientos suicidas e intentos de suicidio. De hecho, estos medicamentos llevan la advertencia de recuadro negro de la FDA, la advertencia más seria sin llegar a prohibir el medicamento. Los ISRS también se asocian con reacciones violentas, incluyendo disparos asesinos como los que ocurren en las escuelas y en otros tiroteos masivos", señala la Dra. Effrem.

Con frecuencia, los antidepresivos se combinan con otros medicamentos psicotrópicos, como los antipsicóticos. Dice la Dra. Effrem, "Sin embargo, estos otros medicamentos tienen efectos secundarios muy graves, incluyendo movimientos anormales permanentes, daño cerebral, obesidad, diabetes y ataques cardíacos". Por lo tanto, "realizar tamizajes de salud mental y utilizar medicamentos para resolver estos problemas es como colocar un vendaje a una pierna fracturada".

Un conocido efecto secundario de los antipsicóticos (y algunas veces de los antidepresivos) es la acatisia (a, sin; kathisia, sentado; incapacidad para mantenerse quieto). Como dice el informe de CCHR: "Es una situación muy molesta en la que el paciente siente una inquietud increíble e irresistible, que se traduce en movimientos constantes y repetitivos, como caminar, mecerse o balancearse. Este efecto secundario se ha relacionado con comportamientos agresivos y violentos [13]. La persona puede experimentar impulsos violentos y agresivos, o puede tener ideas suicidas, aunque a menudo no puede precisar la fuente de su angustia, por muy insoportable que sea" [14]. En el estudio de CCHR, que incluye más de 60 actos de violencia, se hizo referencia a los antidepresivos 48 veces; a las benzodiazepinas / sedantes alrededor de 12; a los antipsicóticos y estimulantes (metilfenidato) al menos seis veces cada uno (algunos autores había tomado varios psicotrópicos).

Texas ya ha adoptado recomendaciones psiquiátricas peligrosas con anterioridad, por ejemplo, el Proyecto de Algoritmo de Medicación de Texas (TMAP) que fue desarrollado en colaboración con la industria farmacéutica, prominentes psiquiatras de la Universidad de Texas y funcionarios estatales del departamento de salud mental [15]. Texas inició el protocolo de medicamentos de TMAP en 1997, recomendando la prescripción de los nuevos medicamentos psiquiátricos que son más costosos, especialmente los antipsicóticos. El departamento de salud de Texas recibió casi US\$6 millones en contribuciones de una compañía farmacéutica y de otras partes para implementar TMAP. Los psiquiatras a cargo de determinar las pautas de TMAP tenían vínculos importantes con las compañías farmacéuticas que financiaron su desarrollo. TMAP conllevó costos de atención médica paralizantes, y el gasto del programa Medicaid de Texas en cinco medicamentos antipsicóticos creció vertiginosamente de US\$28 millones en 2002 a US\$177 millones en 2004 [16]. Las demandas judiciales eventualmente acabaron con TMAP [17].

CCHR advierte que los tamizajes de salud mental y el inevitable aumento de las prescripciones de medicamentos psicotrópicos no solo provocarán un aumento de los presupuestos estatales sin aportar un beneficio equitativo o positivo: disminución de la violencia, sino que, y todavía más importante, pondrán a más estudiantes, maestros y a la comunidad en riesgo de que aumente la violencia.

Como organización sin fines de lucro, CCHR depende de membrecías y donaciones para llevar a cabo su misión y sus acciones para frenar el uso de psicotrópicos, incluyendo mantener una base de datos de efectos secundarios de medicamentos psiquiátricos para que los consumidores, padres y familias, accedan fácilmente a información sobre efectos adversos y advertencias de la agencia reguladora. Haga clic aquí <https://www.cchrint.org/cchrint-donate/> para apoyar la causa.

#### Referencias:

1. "Psych meds linked to 90% of school shootings, WND, 18 Dec. 2012, <http://www.wnd.com/2012/12/psych-meds-linked-to-90-of-school-shootings/#i1JviHwg3g2T7KSt.99>.
2. John Horgan, "What '60 Minutes' Gets Wrong in Report on Mental Illness and Violence," Scientific American, 2 Oct. 2013, <https://blogs.scientificamerican.com/cross-check/what-e2809c60-minutese2809d-gets-wrong-in-report-on-mental-illness-and-violence/>.
3. "Man Who Crashed Into Restaurant Killing 2 Was Severely Depressed: Pastor," wfmynews2.com, 21 May 2018, <https://www.wfmynews2.com/article/news/local/man-who-crashed-into-restaurant-killing-2-was-severely-depressed-pastor/83-556684229>.
4. Trevor Paddenburg, "Margaret River shootings: Grandfather taking antidepressant medication before murders," The West Australian, 19 May 2018, <https://thewest.com.au/news/south-west/margaret-river-shootings-grandfather-taking-antidepressant-medication-before-murders-ng-b88841069z>.
5. "Prescription: concentration. The number of prescriptions for Adderall is rising, as is the number of students using the drug for academic and recreational purposes," Oregon Daily Emerald, 2 May 2005; "Man who Shot Child Sues Drug Company," Herald, 23 Sept. 2000.
6. Sarah Boseley, "Prozac class drug blamed for killing," The Guardian (London), 25 May 2001, <https://www.theguardian.com/uk/2001/may/26/sarahboseley>.
7. Jim Rosack, "SSRIs Called on Carpet over Violence Claims," Psychiatric News, Vol. 36, No. 19, 5 Oct. 2001. David Healy, Andrew Herxheimer, and David B Menkes, "Antidepressants and Violence: Problems at the Interface of Medicine and Law," PLoS Medicine, Sept. 2006, 3(9): e372, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1564177/>.
8. After Santa Fe shooting, Gov. Greg Abbott sees a West Texas mental health program as a statewide model," Texas Tribune, 19 May 2018, <https://www.texastribune.org/2018/05/19/after-santa-fe-high-school-shooting-gov-greg-abbott-wants-school-mental/>.
9. Ibid.
10. Joseph J. Coccozza and Henry J. Steadman, "The Failure of Psychiatric Predictions of Dangerousness: Clear and Convincing Evidence," Rutgers Law Review, Vol. 29, No. 5, Late Summer 1976, pp. 1099-1100.
11. Karen Effrem, MD., "Parents Beware: Mental Screening of Students Ramps Up in Texas," The National Pulse, 12 Apr. 2018, <https://thenationalpulse.com/commentary/parents-beware-mental-screening-students-ramps-up-texas/>.
12. Thomas Insel, "Transforming Diagnosis," NIMH Website, Apr. 29, 2013, <https://www.nimh.nih.gov/about/directors/thomas-insel/blog/2013/transforming-diagnosis.shtml>.

13. Crowner ML, et al., "Akathisia and violence," *Psychopharmacol Bull.* 1990, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1973544>; Morrison-Valfre, Michelle. *Foundations of Mental Health Care.* St. Louis, MO: Elsevier, 1997, pg. 367, <https://books.google.com/books?id=ctXsAwAAQBAJ&pg=PA367&lpg=PA367&dq=akathisia+and+assaultive+behavior&source=bl&ots=XFMBOSsmdB&sig=sdz1eU026fukvJNkCsMmReXmqeE&hl=en&sa=X&ved=0ahUKEwjW14-TlvfSAhUO92MKHea6AQUQ6AEIJzAD#v=onepage&q=akathisia%20and%20assaultive%20behavior&f=false>.
14. "Akathisia: 15 Things to Know about This Horrible Condition," *MedPro*, 24 Jul. 2017, <https://www.medprodisposal.com/akathisia-15-things-to-know-about-this-horrible-condition/>.
15. Report on TMAP by whistleblower Allen Jones, Revised edition, posted on psychrights.org, 20 Jan. 2004, <http://psychrights.org/Drugs/AllenJonesTMAPJanuary20.pdf>.
16. [http://www.aliveandwell.org/html/the\\_bigger\\_picture/US\\_Government\\_Pushes\\_Mental\\_Health\\_Tests.htm](http://www.aliveandwell.org/html/the_bigger_picture/US_Government_Pushes_Mental_Health_Tests.htm)
17. "J&J Paid Texas Official to Speak Around the U.S., Jury Told," *Bloomberg News*, 11 Jan. 2012, <https://www.bloomberg.com/news/articles/2012-01-11/johnson-johnson-paid-texas-official-to-speak-around-the-u-s-jury-told>.

## Una revisión de la FDA descubre que datos adicionales respaldan la posibilidad de mayor riesgo a largo plazo del antibiótico claritromicina (Biaxin) en pacientes con cardiopatías

FDA, 22 de febrero de 2018

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm598452.htm>

La FDA aconseja tener precaución antes de recetar el antibiótico claritromicina (Biaxin) a pacientes con cardiopatías, debido a un posible mayor riesgo de sufrir problemas cardíacos o la muerte que pueden ocurrir años más tarde. Nuestra recomendación se basa en la revisión de los resultados de un estudio [1] de seguimiento de 10 años de pacientes con cardiopatía coronaria a partir de un extenso estudio clínico [2] en el cual se observó este problema de seguridad por primera vez.

Como resultado, hemos agregado una nueva advertencia sobre este mayor riesgo de muerte en pacientes con cardiopatías y aconsejamos a quienes recetan el medicamento que piensen en usar otros antibióticos con dichos pacientes. También hemos agregado los resultados del estudio a las etiquetas del medicamento claritromicina. Como parte del constante y habitual control de la seguridad de los medicamentos que realiza la FDA, seguiremos controlando los informes de seguridad en pacientes que toman claritromicina.

Los **profesionales de la salud** deben conocer estos importantes riesgos y sopesar los beneficios y los riesgos de la claritromicina antes de recetarla a cualquier paciente, en especial los que tienen alguna cardiopatía e incluso durante períodos cortos, y pensar en usar otros antibióticos disponibles. Informe a pacientes con alguna cardiopatía los signos y los síntomas de los problemas cardiovasculares, independientemente de la enfermedad por la que los esté tratando con claritromicina.

Los **pacientes** deben informar a los profesionales de la salud si tienen alguna cardiopatía, especialmente cuando les estén recetando un antibiótico para tratar una infección. Hable con ellos sobre los beneficios y los riesgos de la claritromicina y los tratamientos alternativos. No deje de tomar su medicamento para la cardiopatía ni el antibiótico sin antes hablar con los profesionales de la salud que lo atienden. Hacerlo podría ser perjudicial sin la supervisión directa de esos profesionales. Busque atención médica de inmediato si presenta síntomas de ataque cardíaco o cerebrovascular, como dolor en el pecho, dificultad o problemas para respirar, dolor o debilidad en alguna parte o un lado del cuerpo o dificultad para hablar.

Al igual que otros antibióticos, la claritromicina se usa para tratar muchos tipos de infecciones de la piel, los oídos, los senos paranasales, los pulmones y otras partes del cuerpo, incluida la

infección del complejo *Mycobacterium avium* (MAC), un tipo de infección pulmonar que a menudo afecta a personas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La claritromicina no está aprobada para tratar cardiopatías. El fármaco se ha utilizado durante más de 25 años y se comercializa con la marca Biaxin y, como genérico, por muchas empresas farmacéuticas diferentes. Actúa deteniendo el crecimiento de las bacterias. Sin tratamiento, algunas infecciones pueden propagarse y causar graves problemas de salud.

El extenso estudio clínico, denominado estudio de CLARICOR [2], observó un aumento inesperado de muertes entre pacientes con cardiopatía coronaria que recibieron un plan de tratamiento de dos semanas de claritromicina, que se volvió aparente después de realizar el seguimiento de los pacientes durante un año o más. No hay una explicación clara de cómo la claritromicina causaría más muertes que el placebo. Algunos estudios de observación también hallaron un aumento de muertes u otros problemas cardíacos graves mientras que otros no. Todos los estudios tenían limitaciones en cuanto a cómo estaban diseñados. De los seis estudios de observación publicados hasta la fecha en pacientes con cardiopatía coronaria o sin ella, dos hallaron pruebas de riesgos a largo plazo de la claritromicina [3,4] y cuatro no [5-8]. En general, los resultados del estudio prospectivo, controlado con placebo de CLARICOR proporcionan las pruebas más sólidas del aumento del riesgo en comparación con los resultados de los estudios de observación. Sobre la base de estos estudios, no pudimos determinar por qué el riesgo de muerte es mayor para los pacientes con cardiopatías.

Asimismo, no hay estudios prospectivos, aleatorizados y controlados con medidas de desenlace clínico de seguridad preespecificadas a largo plazo posteriores al tratamiento de claritromicina en pacientes que no tienen cardiopatías. Puesto que actualmente no tenemos información de estudios en estos pacientes y los estudios de observación demostraron diferentes resultados, no podemos determinar si los resultados del estudio de CLARICOR pueden aplicarse a los pacientes que no tienen cardiopatías.

Con anterioridad comunicamos este problema de seguridad en [diciembre de 2005](#), antes de que estuvieran disponibles los resultados del seguimiento de 10 años de CLARICOR.

Les pedimos a los profesionales de la salud y a los pacientes que informen los efectos secundarios que surjan de la claritromicina y otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, utilizando la información del recuadro “Contact FDA” (Contáctese con la FDA) en la parte inferior de la página.

## Referencias

1. Winkel P, Hilden J, Fischer Hansen J, et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10 years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. *International Journal of Cardiology* 2015; 182:459-465. (Winkel P, Hilden J, Fischer Hansen J, et al. Claritromicina para la cardiopatía coronaria aumenta la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa y la morbilidad cardiovascular después de 10 años en el estudio clínico aleatorizado, con anonimato de CLARICOR. *International Journal of Cardiology* 2015; 182:459-465.)
2. Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, et al. Randomised placebo controlled multicenter trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ* 2006;332:22-7. (Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, et al. Estudio multicéntrico aleatorizado controlado con placebo para evaluar la claritromicina a corto plazo para pacientes con cardiopatía coronaria estable: estudio de CLARICOR. *BMJ* 2006;332:22-7.)
3. Schembri S, Williamson PA, Short PM, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ* 2013 Mar 20;346:f1235. doi: 10.1136/bmj.f1235. (Schembri S, Williamson PA, Short PM, et al. Eventos cardiovasculares después del uso de claritromicina en infecciones de las vías respiratorias bajas: análisis de dos estudios prospectivos de cohortes. *BMJ* 20 de marzo de 2013;346:f1235. doi: 10.1136/bmj.f1235.)
4. Mosholder AD, Lee JY, Zhou EH, et al. Long-term risk of acute myocardial infarction, stroke and mortality in adult outpatients treated with clarithromycin: a retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink. *Journal of Epidemiology*, kwx319, <https://doi.org/10.1093/aje/kwx319>. (Mosholder AD, Lee JY, Zhou EH, et al. Riesgo a largo plazo de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad en pacientes ambulatorios adultos tratados con claritromicina: un estudio retrospectivo de cohortes en Clinical Practice Research Datalink. *Journal of Epidemiology*, kwx319, <https://doi.org/10.1093/aje/kwx319>.)
5. Andersen SS, Hansen ML, Norgaard, ML, et al. Clarithromycin use and risk of death in patients with ischemic heart disease. *Cardiology* 2010;116:89-97. (Andersen SS, Hansen ML, Norgaard, ML, et al. Uso de claritromicina y riesgo de muerte en pacientes con cardiopatía isquémica. *Cardiology*(cardiología) 2010;116:89-97.)
6. Root AA, Wong AY, Ghebremichael-Weldeselassie Y, et al. Evaluation of the risk of cardiovascular events with clarithromycin using both propensity score and self-controlled study designs. *Br J Clin Pharmacol* 2016 Aug;82(2):512-21. (Root AA, Wong AY, Ghebremichael-Weldeselassie Y, et al. Evaluación del riesgo de eventos cardiovasculares con claritromicina usando tanto la puntuación de propensión como diseños de estudios autocontrolados. *Br J Clin Pharmacol* agosto de 2016; 82(2):512-21.)
7. Wong AY, Root A, Douglas IJ, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ* 2016 Jan 14;352:h6926. doi: 10.1136/bmj.h6926. (Wong AY, Root A, Douglas IJ, et al. Respuestas cardiovasculares asociadas al uso de claritromicina: estudio basado en la población. *BMJ* 14 de enero de 2016;352:h6926. doi: 10.1136/bmj.h6926.)
8. Inghammar M, Nibell O, Pastemak B, Melbye M, Svanström H, Hviid A. Long term risk of cardiovascular death with use of clarithromycin and roxithromycin - a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol* 2017; Nov 16: doi: 10.1093/aje/kwx359 [Epub ahead of print]. (Inghammar M, Nibell O, Pastemak B, Melbye M, Svanström H, Hviid A. Riesgo a largo plazo de muerte cardiovascular con el uso de claritromicina y roxitromicina: un estudio de cohortes en todo el país. *Am J Epidemiol* (revista estadounidense de epidemiología) 2017; 16 de noviembre: doi: 10.1093/aje/kwx359 [publicación electrónica previa a la impresión].)

## Solicitudes y Cambios al Etiquetado

Atezolizumab (TECENTRIQ). **Riesgo de Miocarditis** (*Risk of Myocarditis*)

*Health Canada*, 14 de febrero de 2018

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2018/65990a-eng.php>

Traducido por Salud y Fármacos

### Mensajes Clave

Se han notificado casos graves de miocarditis en pacientes tratados con TECENTRIQ (atezolizumab) en ensayos clínicos.

- Se aconseja a los profesionales de la salud:
  - Monitorear a los pacientes que reciben TECENTRIQ para detectar signos y síntomas de miocarditis;
  - o suspender el tratamiento con TECENTRIQ en pacientes con miocarditis de grado 2;
  - o suspender permanentemente el tratamiento con TECENTRIQ en pacientes con miocarditis de grado 3 o 4;
  - o administrar corticosteroides y / o agentes inmunosupresores adicionales, según lo indicado clínicamente, a los pacientes tratados con TECENTRIQ que desarrollen miocarditis.

- La monografía del producto canadiense se ha actualizado para incluir esta nueva información de seguridad.

### Asunto

Se han notificado casos graves de miocarditis en pacientes que recibieron tratamiento con TECENTRIQ.

Productos afectados: TECENTRIQ (atezolizumab), concentrado para utilizar en solución para perfusión, 60 mg / ml en viales de 20 ml de un solo uso.

### Información básica

TECENTRIQ recibió el permiso de comercialización con condiciones, a la espera de los resultados de estudios para verificar su beneficio clínico.

TECENTRIQ (atezolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que:

- sigue avanzando durante o después de la quimioterapia con platino.
- sigue avanzando durante los 12 meses posteriores al tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia que contiene platino.

A partir del 20 de febrero de 2017, un análisis acumulativo de la base de datos de seguridad de la compañía, que incluye datos de ensayos clínicos y de postcomercialización, identificó dos casos no mortales de miocarditis, incluyendo un caso con confirmación

por biopsia. Hasta febrero de 2017 no se habían identificado casos canadienses de miocarditis relacionados con el tratamiento con TECENTRIQ. Aproximadamente 8.000 participantes en ensayos clínicos y 5.000 pacientes han estado expuestos a TECENTRIQ desde noviembre de 2016.

### Información para los usuarios

TECENTRIQ se usa para tratar un tipo de cáncer de vejiga llamado carcinoma urotelial que no puede eliminarse mediante cirugía o se ha diseminado a otras partes del cuerpo. TECENTRIQ se usa después de que los pacientes hayan recibido quimioterapia y o bien funcionó o ha dejado de ser efectiva.

En algunos pacientes, TECENTRIQ se ha asociado al riesgo de desarrollar miocarditis. La miocarditis es una inflamación del músculo cardíaco que puede provocar una reducción en la función de bombeo del corazón y un posible latido cardíaco irregular.

Los pacientes deben contactar a su profesional de la salud si desarrollan los siguientes signos y síntomas durante el tratamiento con TECENTRIQ:

- Dolor de pecho
- Latido irregular del corazón
- Falta de aliento, en reposo o durante la actividad física
- Retención de líquidos con hinchazón de piernas, tobillos y pies
- Disminución de la tolerancia al ejercicio

Los pacientes y los cuidadores deben dirigir cualquier pregunta o inquietud sobre esta información a su profesional de la salud. Los pacientes que reciben TECENTRIQ también deben informar a su profesional de la salud si experimentan otros efectos secundarios.

### Información para profesionales de la salud

Se aconseja a los profesionales de la salud que:

- monitoreen a los pacientes que reciben TECENTRIQ para detectar signos y síntomas de miocarditis.
- suspendan el tratamiento con TECENTRIQ en pacientes con miocarditis de grado 2.
- interrumpan permanentemente el tratamiento con TECENTRIQ en pacientes con miocarditis de grado 3 o 4.
- administren corticosteroides y / o agentes inmunosupresores adicionales según lo indicado clínicamente a pacientes tratados con TECENTRIQ que desarrollen miocarditis.

### Acciones de Health Canada

Health Canada, en colaboración con Hoffmann-La Roche Limited, ha actualizado la monografía de producto TECENTRIQ. Health Canada está comunicando esta importante información de seguridad a profesionales de la salud y canadienses a través de la base de datos de alertas y alertas de seguridad en el sitio web Healthy Canadians. Esta actualización se distribuirá a través del sistema de notificación por correo electrónico MedEffect™ e-Notice.

**Lamotrigina. La FDA advierte sobre una reacción grave del sistema inmunitario con el medicamento para convulsiones y enfermedades psiquiátricas lamotrigina (Lamictal)**

FDA, 25 de abril de 2018

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm606566.htm>

La FDA advierte que el medicamento lamotrigina (Lamictal) para convulsiones y el trastorno bipolar puede causar una reacción poco frecuente pero muy grave que activa excesivamente el sistema inmunitario contra las infecciones del cuerpo. Esto puede causar una inflamación grave en todo el cuerpo y derivar en la hospitalización y la muerte, especialmente si la reacción no se diagnostica y se trata con rapidez. Por consiguiente, estamos solicitando que se agregue una nueva advertencia sobre este riesgo en la información farmacológica de las etiquetas del medicamento lamotrigina.

La reacción del sistema inmunitario, denominada linfocitosis hemofagocítica (HLH), causa una respuesta descontrolada del sistema inmunitario. En general, la HLH se presenta como fiebre persistente, a menudo superior a 101 °F (38.3 °C), y puede causar graves problemas en los glóbulos sanguíneos y los órganos de todo el cuerpo, como el hígado, los riñones y los pulmones.

La lamotrigina se usa sola o con otros medicamentos para tratar las convulsiones en pacientes a partir de los dos años. También se puede usar como tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar para ayudar a retrasar la presencia de episodios de alteración del estado de ánimo, como depresión, manía o hipomanía. Suspender la lamotrigina sin antes hablar con el profesional que la recetó puede causar convulsiones sin control, o nuevos o peores problemas psiquiátricos. La lamotrigina se aprobó y está en el mercado desde hace 24 años y está disponible con la marca Lamictal y como genérico.

Los profesionales de la salud deben saber que es importante reconocer y tratar de inmediato la HLH para mejorar los desenlaces clínicos y reducir la mortalidad. A menudo, el diagnóstico es complicado porque los signos y los síntomas precoces, como fiebre y sarpullido, no son específicos. La HLH también puede confundirse con otras reacciones adversas inmunológicas graves, como la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS). Evalúe de inmediato a los pacientes que presenten fiebre o sarpullido y suspenda la lamotrigina si se sospecha la presencia de HLH u otra reacción adversa inmunológica grave y no se puede establecer otra causa de los signos y los síntomas. Informe a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si presentan síntomas de HLH durante el tratamiento con lamotrigina. Se puede determinar un diagnóstico de HLH si un paciente tiene al menos cinco de los siguientes ocho signos o síntomas:

- Fiebre y sarpullido;
- Esplenomegalia;
- Citopenia;
- Nivel elevado de triglicéridos o bajo nivel de fibrinógeno en sangre;
- Nivel elevado de ferritina en sangre;
- Hemofagocitosis identificada a través de una biopsia de médula ósea, bazo o un ganglio linfático;
- Menor actividad de los linfocitos citolíticos naturales o ausencia de ella;
- Nivel elevado de CD25 en sangre, que muestra la prolongada activación de las células inmunitarias.

Los **pacientes o los cuidadores** deben comunicarse con los profesionales de la salud de inmediato si presentan algún síntoma

de HLH mientras toman lamotrigina. La HLH puede manifestarse a los días o a las semanas de iniciar el tratamiento. El diagnóstico de HLH se realiza mediante un examen físico y pruebas de laboratorio específicas y otras evaluaciones. Los signos y los síntomas de la HLH son, entre otros, los siguientes:

- Fiebre;
- Hepatomegalia (los síntomas pueden incluir dolor, sensibilidad o inflamación inusual en la zona del hígado, en la parte superior derecha del abdomen);
- Inflamación de los nódulos linfáticos;
- Erupción cutánea;
- Piel u ojos amarillos;
- Sangrado inusual;
- Problemas del sistema nervioso, incluidos convulsiones, dificultad para caminar y para ver, u otros trastornos visuales.

Cada vez que reciba una nueva receta médica, lea la [Guía del medicamento](#) para pacientes, la cual explica los beneficios y los riesgos de la lamotrigina, porque la información puede cambiar. No suspenda la lamotrigina sin hablar primero con su profesional de la salud porque hacerlo puede causar problemas graves.

Durante los 24 años que transcurrieron desde la aprobación de la lamotrigina en 1994, la FDA identificó ocho casos en todo el mundo de sospecha o confirmación de HLH asociada con el

medicamento en adultos y niños (consulte Resumen de la información). Esta cifra solo incluye los informes presentados ante la FDA± y que figuran en la bibliografía médica; por lo tanto, es probable que existan casos adicionales de los cuales no tengamos conocimiento. Se decidió que había pruebas razonables de que la lamotrigina era la causa de la HLH en estos ocho casos según el momento de los efectos y el orden en que ocurrieron. En estos casos, los pacientes debieron hospitalizarse y recibieron medicamentos u otros tratamientos médicos y uno de ellos murió.

Con anterioridad, comunicamos información de seguridad asociada a la lamotrigina en [septiembre de 2006](#) (posible relación entre la exposición a la lamotrigina durante el embarazo y el labio leporino en recién nacidos) y en [agosto de 2010](#) (advertencia de meningitis aséptica). La lamotrigina también se incluyó dentro de una alerta de seguridad de [mayo de 2009](#) sobre pensamientos y comportamientos suicidas con toda la clase de medicamentos anticonvulsivos.

Les pedimos a los profesionales de la salud y a los pacientes que informen los efectos secundarios que surjan de la lamotrigina (Lamictal) y otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, utilizando la información del recuadro "Contact FDA" (Contáctese con la FDA) en la parte inferior de la página.

## Reacciones adversas e interacciones

### Neuropatía periférica por medicamentos

Generalitat de Catalunya

*Butlletí de Farmacovigilancia* 2018, 16 (1)

[http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/butlletins/boletin\\_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv\\_v16\\_n1e.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletin_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v16_n1e.pdf)

La neuropatía periférica es una enfermedad del sistema nervioso que consiste en la afectación de uno o más nervios periféricos, y varía según ubicación, etiología, sintomatología y gravedad. Por definición, las neuropatías periféricas no afectan al sistema nervioso central; por lo tanto, los nervios craneales olfativo y óptico no se cuentan entre los nervios periféricos.

Se estima que la neuropatía periférica tiene una prevalencia de entre un 2% y 17%. Existe una amplia variedad de etiologías que pueden causar neuropatía periférica, como infecciones bacterianas (lepra, enfermedad de Lyme) y víricas (VIH, herpesvirus), trastornos inmunitarios o inflamatorios (gammopatías, amiloidosis), trastornos vasculares (crioglobulinemia), trastornos metabólicos (diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo, porfiria, carencia nutricional de vitamina B12 o cobre), síndromes paraneoplásicos, trastornos hereditarios, trastornos físicos (traumatismos o compresiones nerviosas), tóxicos (alcohol, arsénico, plomo, pesticidas,

Ver un resumen de todos los medicamentos que pueden causar neuropatía periférica en el enlace del encabezado.

**Inhibidores del punto de control inmunitario. Los nuevos tratamientos oncológicos tienen efectos adversos**

**desconcertantes** (*New cancer treatments have perplexing side effects*)

Laurie McGinley

*The Washington Post*, 2 de enero de 2018

[https://www.washingtonpost.com/national/health-science/new-cancer-drugs-have-perplexing-side-effects/2018/01/02/9b84fa1e-d909-11e7-a841-2066faf731ef\\_story.html?utm\\_term=.d69c39cafc85](https://www.washingtonpost.com/national/health-science/new-cancer-drugs-have-perplexing-side-effects/2018/01/02/9b84fa1e-d909-11e7-a841-2066faf731ef_story.html?utm_term=.d69c39cafc85)

Traducido y Resumido por Salud y Fármacos

Según el artículo que publica el Washington Post, los nuevos tratamientos oncológicos conocidos como inhibidores del punto de control inmunitario ofrecen una oportunidad de supervivencia a los pacientes con melanoma avanzado y cánceres de vejiga, riñón y pulmón difíciles de tratar. Pero estos tratamientos, diseñados para liberar al sistema inmune para que ataque enfermedades malignas, también pueden atacar órganos sanos, causando efectos secundarios de diversa índole, que van desde erupciones leves y fiebre hasta diabetes y problemas cardíacos mortales.

Muchos médicos no saben detectar y manejar un sistema inmunológico acelerado por la inmunoterapia, y eso es peligroso porque una intervención rápida es la única forma de evitar daños graves.

"Los efectos secundarios de la inmunoterapia son completamente diferentes a la quimioterapia, y eso ha tomado desprevenidos a algunos médicos", dijo Drew Pardoll, director del Instituto Bloomberg-Kimmel para la inmunoterapia contra el cáncer en la Universidad Johns Hopkins. Los médicos, incluyendo los médicos de urgencias, los dermatólogos y los gastroenterólogos, tienen que aprender sobre la inmunoterapia, dice.

Se han descrito casos de erupciones causadas por la inmunoterapia que se diagnosticaron como infecciones y se trataron con antibióticos; episodios de diarrea tratados con Imodium cuando lo que necesitaban eran esteroides, o lo que es peor, casos de uveítis que se han confundido con desprendimientos de retina y se han tratado con cirugía laser en lugar de colirios de esteroides. Mientras las erupciones y las diarreas suelen ser leves, una de las complicaciones cardíacas, la miocarditis, puede ser muy grave y con frecuencia ocasiona la muerte. Otras personas han desarrollado hepatitis tipo I. Investigadores se preguntan si estas complicaciones más graves son consecuencia del tratamiento, o de infecciones víricas que se sobreponen.

Algunos pacientes contribuyen a la confusión por su incompreensión de estos nuevos tratamientos. Thomas Tobin, médico de urgencias de Spokane, Washington, dijo que hay gente que viaja a California para recibir inmunoterapia, luego van a la sala de emergencias cuando tienen efectos secundarios y dicen, erróneamente, que están recibiendo quimioterapia. "A veces es difícil saber qué estamos tratando", dice.

Organizaciones profesionales y organismos no gubernamentales sin ánimo de lucro están organizando campañas educativas sobre la inmunoterapia y sus efectos, una tarea cada vez más urgente, dicen, a medida que los nuevos tratamientos se trasladan de los centros médicos académicos a los hospitales comunitarios y las clínicas de oncología.

En EE UU, grupos profesionales como la Sociedad de Inmunoterapia de Cáncer y la Asociación de Centros Comunitarios de Cáncer están escribiendo documentos y organizando talleres sobre la detección de efectos secundarios y su tratamiento para médicos y enfermeras. Los grupos comunitarios que apoyan a pacientes con cáncer están creando materiales para los pacientes y entrenando a sus operadores telefónicos a responder preguntas. Mientras tanto, los investigadores, tratan de encontrar formas que permitan determinar los pacientes que son vulnerables a las complicaciones.

Los oncólogos esperaban que la inmunoterapia fuera menos tóxica que la quimioterapia, y la mayoría de las veces ese es el caso.

Pero entre el 15 y el 70% de los pacientes experimentan efectos adversos, dependiendo del medicamento y de si se utilizan solos o combinados entre sí o con tratamientos convencionales contra el cáncer. (Un tipo diferente de inmunoterapia, llamada terapia de células CAR-T, también puede causar efectos secundarios potencialmente graves, pero se utiliza en un menor número de personas con cánceres hematológicos).

¿Los tratamientos contra el cáncer valen la pena? "Absolutamente", dijo Herold. "Si se trata de elegir entre seguir con vida y desarrollar diabetes versus no hacerlo, siempre elegiría tomar el medicamento y controlar la diabetes". Los médicos dicen, que casi siempre el cáncer es más peligroso que los efectos secundarios de la inmunoterapia.

### Inhibidores del punto de control inmunitario. **Investigadores se preguntan sobre una enfermedad cardíaca mortal vinculada a los medicamentos contra el cáncer de gran éxito**

*(Researchers puzzle over deadly heart condition tied to blockbuster cancer drugs)*

Meghana Keshavan

Statnews, 20 de marzo de 2018

Traducido por Salud y Fármacos

Los médicos han visto avances importantes en pacientes oncológicos tratados con inmunoterapia, concretamente con los medicamentos conocidos como inhibidores del punto de control inmunitario. En un pequeño número de pacientes, también han visto un efecto secundario cardiovascular raro, pero fatal, conocido como miocarditis.

Ahora, los investigadores están preocupados porque es probable que los inhibidores del punto de control inmunitario se aprueben para una variedad más amplia de cánceres, y con el tiempo habrá más pacientes desarrollando la misma respuesta autoinmune. Aún no saben el mecanismo que las produce.

Según un estudio reciente publicado en The Lancet, ha habido 101 casos de miocarditis, una inflamación de los músculos del corazón, en pacientes con cáncer que han recibido tratamiento con inhibidores de punto de control inmunitario. Los investigadores, que investigaron la base de datos de informes de seguridad de la OMS, también notaron un repunte en 2017.

En general, los expertos estiman que menos del 1% de los pacientes tratados con inhibidores del punto de control inmunitario desarrollan la afección. Pero eso puede ser de poco consuelo.

"Se ampliarán las indicaciones de estos inhibidores de los puntos de control, y comenzarán a prescribirse a pacientes con cánceres menos graves", dijo el Dr. Tomas Neilan, director del programa de cardio-oncología del Hospital General de Massachusetts. "Eso significa que habrá un mayor grupo de pacientes que podrían contraer miocarditis".

El Dr. Douglas Johnson, hematólogo / oncólogo de Vanderbilt que fue coautor del estudio Lancet, estuvo de acuerdo: "Estos eventos adversos son poco frecuentes, pero el hecho de que los estamos utilizando en etapas más tempranas del tratamiento y testando combinaciones más agresivas de inmunoterapias, significa que el número de casos de miocarditis seguirá aumentando drásticamente", dijo.

Los inhibidores de punto de control inmunitario, que se venden bajo las marcas Keytruda y Opdivo, funcionan liberando el sistema inmunitario del cuerpo para que pueda atacar a las células cancerosas. La desventaja, por supuesto, es que un sistema inmune superactivo podría provocar que el cuerpo se vuelva contra sí mismo, y eso junto con el cáncer, provoca efectos secundarios autoinmunes como colitis, artritis y miocarditis.

La miocarditis es un diagnóstico de exclusión. Los síntomas son vagos: fatiga, cansancio, dificultad para respirar y pueden simular otras afecciones, incluyendo el mismo cáncer. Los médicos generalmente deciden que un paciente tiene miocarditis

cuando se descartan la mayoría de las otras enfermedades del corazón, por lo que puede no diagnosticarse en mucho tiempo.

"Esta es una toxicidad muy peligrosa, y a menudo puede causar la muerte", dijo Johnson. "Pero en base a toda la evidencia que tenemos, es una toxicidad bastante inusual y rara".

La Dra. Nisha Parikh, cardióloga de la Universidad de California en San Francisco, ha tratado a varios pacientes con complicaciones cardíacas relacionadas con la quimioterapia, pero aún no ha visto miocarditis en pacientes sometidos a inmunoterapia. Encontró particularmente llamativo que la miocarditis en estos pacientes con cáncer sea fulminante: la aparición de los síntomas fue repentina y severa. Eso no es típico de la miocarditis viral.

"Es fascinante para mí", dijo Parikh, quien no participó en ninguno de los estudios. "Es algo nuevo para nosotros, en el sentido de que realmente no vemos casos de miocarditis con otros tratamientos contra el cáncer".

Si un paciente con cáncer en tratamiento con un inhibidor de punto de control inmunitario muestra incluso la más mínima señal de miocarditis, es importante evaluar si está desarrollando la enfermedad, dijo la Dra. Aarti Asnani, directora adjunta del programa de cardio-oncología en Beth Israel Deaconess Medical Center en Boston. Ella ha visto a algunos pacientes de cáncer con esta afección y enfatizó cuán ambiguos pueden ser los síntomas.

"Necesitamos asegurar que el umbral para recomendar que se haga la evaluación sea bajo", dijo.

Neilan publicó un estudio el lunes en el Journal of the American College of Cardiology (ACC) sugiriendo que es posible intervenir tempranamente en los casos de miocarditis inducida por inhibidores de punto de control inmunitario y podría ayudar a los médicos a evitar algunos de los eventos adversos graves relacionados con el corazón. De acuerdo al estudio, altas dosis de esteroides, en particular, podrían ayudar a prevenir la inflamación del corazón.

El estudio también encontró que los pacientes desarrollan miocarditis en etapas muy tempranas de su terapia contra el cáncer. A pesar de que sus síntomas son ambiguos, los pacientes generalmente tenían electrocardiogramas (ECG) anormales y troponina anormalmente elevada, una proteína que regula la contracción muscular.

"Lo que no entendemos es por qué los inhibidores del punto de control inmunitario causan inflamación severa del corazón en algunos pacientes, y en otros solo síntomas benignos como la diarrea", dijo Neilan.

Si bien el estudio ACC demuestra que los esteroides en dosis altas pueden ser útiles, los medicamentos tienen una lista de efectos secundarios difíciles de tratar.

Neilan dijo que los esteroides "no son la solución definitiva". Lo importante ahora, dijo, es comprender qué predispone a algunos pacientes a reaccionar más severamente a los medicamentos que otros, y desarrollar soluciones específicas. Él tiene algunas hipótesis sobre los medicamentos que podrían ser efectivos,

incluyendo los medicamentos utilizados para el rechazo de trasplantes que ayudan a modular la respuesta inmune.

"Cuando se hacen biopsias de corazón en pacientes con miocarditis, la patología parece exactamente como el rechazo del trasplante", dijo Neilan.

No hay duda, dijo Douglas, de que los medicamentos inhibidores de los puntos de control inmunitario "son revolucionarios", pero los médicos no los utilizan tanto como podrían por la posibilidad de que los pacientes desarrollen efectos secundarios como la miocarditis.

"La razón principal por la que no estamos combinando tres y cuatro medicamentos, que podría ser mucho más efectivo, es porque estamos preocupados por estas toxicidades", dijo Douglas. "Aprender a revertirlas, tratarlas y prevenirlas podría ser útil".

Neilan estuvo de acuerdo, pero le preocupa que los pacientes y los médicos tratantes se asusten al enterarse de estos efectos tóxicos, y no maximicen el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario.

Neilan dijo: "Lo que me preocupa es que muchos de estos pacientes tienen pocas opciones de tratamiento. Estos eventos cardíacos adversos son poco frecuentes, y no me gustaría que los pacientes rechazasen las inmunoterapias por miedo a que desarrollen algo parecido a la miocarditis".

Trimetoprim-sulfametoxazol (Bactrim) y nitrofurantoína (Macrobid). **Ciertos medicamentos para las infecciones urinarias pueden aumentar el riesgo de defectos de nacimiento, advierten los funcionarios** (*Certain UTI medications may raise risk of birth defects, officials warn*) CBS News, 13 de enero de 2018

<http://5newsonline.com/2018/01/13/certain-uti-medications-may-raise-risk-of-birth-defects-officials-warn/>  
Traducido por Salud y Fármacos

Las infecciones urinarias (ITU) pueden representar un problema para las mujeres embarazadas y sus bebés, pero funcionarios de salud de EE UU advierten que dos antibióticos que se usan para tratarlas también pueden serlo.

Los antibióticos - trimetoprim-sulfametoxazol (Bactrim) y nitrofurantoína (Macrobid) – administrados durante en el primer trimestre de embarazo se han asociado a un pequeño riesgo de defectos congénitos en mujeres embarazadas.

A pesar del riesgo, según un nuevo informe de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE UU (CDC), muchas mujeres embarazadas siguen siendo tratadas con estos antibióticos.

"Entre los defectos de nacimiento (o defectos congénitos) que se asocian a estos medicamentos figuran los defectos del corazón, el cerebro y la cara", dijo Elizabeth Ailes, científica de salud del CDC y autora principal del informe.

Todos los embarazos tienen un 3% de riesgo de defectos congénitos, dijo. "El aumento de los riesgos asociados con estos antibióticos es relativamente pequeño, pero significativo, aproximadamente el doble", dijo.

Alrededor del 8% de las mujeres embarazadas desarrollan una infección urinaria.

"Es importante que las mujeres sepan, a pesar de que aumenta un poco el riesgo de defectos congénitos, que el tratamiento es realmente importante porque las infecciones urinarias no tratadas pueden tener graves consecuencias, tanto para la madre como para el bebé", dijo Ailes.

Sin tratamiento, estas infecciones pueden ocasionar que los bebés nazcan con bajo peso al nacer, sean bebés prematuros o desarrollen infecciones sistémicas que podrían ser mortales, dijo.

Según Ailes, alrededor del 40% de las mujeres con seguro privado que desarrollan una infección urinaria reciben tratamiento con Bactrim o Macrobid.

Sin embargo, si la infección solo puede curarse con uno de estos medicamentos, debe utilizarse, independientemente del pequeño riesgo, dijo la Dra. Jill Rabin, jefa de atención ambulatoria, obstetricia y ginecología y jefa de uroginecología en Northwell Health en New Hyde Park, NY

Rabin también dijo que estos antibióticos, como cualquier otro medicamento, deberían prescribirse a la dosis efectiva más baja posible.

Según el informe de los CDC, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos recomendó en 2011 que esos medicamentos sólo se receten durante el primer trimestre del embarazo, cuando no sea apropiado utilizar otros medicamentos.

Sin embargo, Rabin dijo que un problema con el informe es que "no sabemos si estos medicamentos se prescribieron de manera apropiada en términos de dosis, tipo de antibiótico y de la bacteria específica que causa la infección".

La recomendación de 2011, sobre no usar estos antibióticos para tratar las infecciones urinarias durante el primer trimestre podría no haber llegado a todos los médicos, señaló otro médico.

"Varios estudios previos han demostrado que las pautas de los expertos no siempre llegan a los que están tratando a los enfermos", dijo el Dr. Michael Grosso, director médico del Hospital de Huntington en Huntington, N.Y.

Uno de los problemas es el creciente volumen de literatura médica, lo que significa que hay más información disponible que la que cualquier médico puede leer, dijo Grosso. Además, dijo que los médicos pueden estar en desacuerdo con una pauta.

"Aunque un médico puede evitar estos medicamentos cuando sabe que una paciente está embarazada, es posible que no ordene las pruebas de embarazo antes de cada receta, lo que posibilita que se utilicen de forma inadvertida durante el embarazo", aseguró Grosso.

Las pacientes preocupadas deberían preguntar a su médico si los medicamentos recetados son seguros en caso de embarazo, aconsejó.

Para su investigación, Ailes y sus colegas analizaron los datos de casi 483.000 mujeres que estaban embarazadas en 2014 y están cubiertas por un seguro patrocinado por el empleador. Los datos provienen de la base de datos comercial de MarketScan.

Rabin cuestionó si los datos eran representativos de las prescripciones administradas a todas las mujeres embarazadas o si el hallazgo de que estos medicamentos se prescriben con frecuencia se aplica solo a aquellos que están en la base de datos.

"Creo que es prematuro sacar una conclusión definitiva con este estudio", dijo Rabin.

### **Preocupa la seguridad de dos productos nuevos** (*Safety concerns raised for 2 novel agents*)

Nikki Kean

*Pharmacy Practice News*, 22 de enero de 2017

<http://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/01-18/Safety-Concerns-Raised-for-2-Novel-Agents/46646/ses=ogst?enl=true>

Según un informe del Instituto de Prácticas de Medicamentos Seguros (ISMP), los informes de seguridad post-comercialización de dos medicamentos aprobados recientemente y que tienen nuevos mecanismos de acción han despertado inquietudes, y los investigadores se cuestionan cómo es que fueron aprobados.

El ISMP emitió alertas de seguridad para la pimavanserina (Nuplazid, ACADIA Pharmaceuticals) y la combinación de sacubitril y valsartan (Entresto, Novartis) tras publicarse informes de eventos adversos (EA) que "justifican un análisis cuidadoso, y probablemente acciones adicionales" (<https://www.ismp.org/?QuarterWatch/?pdfs/?2017Q1.pdf>)

### **Pimavanserina y alucinaciones**

La FDA aprobó la pimavanserina en abril de 2016 para el tratamiento de alucinaciones y delirios asociados con la psicosis de la enfermedad de Parkinson. Aproximadamente el 50% de los pacientes con Parkinson desarrollan alucinaciones y otras formas de psicosis a medida que progresa la enfermedad, según el informe ISMP. Esto a menudo es consecuencia de los medicamentos que se usan comúnmente para tratar el Parkinson, es decir, levodopa -típicamente administrada en combinación con agonistas de la dopamina y la carbidopa (p. ej., Pramipexol).

Aunque la mayoría de los antipsicóticos bloquean principalmente las señales normales del neurotransmisor dopamina, "la pimavanserina actúa bloqueando las señales con una subfamilia importante de receptores de serotonina (5HT2A) que median en el proceso de la memorización, la cognición, el aprendizaje y varias otras funciones corporales", señaló el informe. Inicialmente, la pimavanserina estaba indicada para tratar un efecto secundario muy específico del Parkinson, pero ahora el fármaco "se está probando en poblaciones más grandes de pacientes, incluyendo aquellos con psicosis en la enfermedad de

Alzheimer, y como terapia complementaria en la esquizofrenia", indicó el informe ISMP.

En los 12 meses que finalizaron en marzo de 2017, se notificaron 2.236 efectos adversos (EA) relacionados con la pimavanserina al sistema de notificación de eventos adversos de la FDA. El equipo de ISMP analizó los eventos adversos informados con mayor frecuencia y los dividió en cuatro grupos: alucinaciones (21.8%), ineficacia del medicamento (14.9%), confusión (11.5%) y muerte (10.9%). Un análisis adicional proporcionó evidencia de que los informes de alucinaciones probablemente mostraban que en algunos pacientes el fármaco empeoraba la psicosis o era ineficaz. "El número de informes de alucinaciones fue grande [n = 487], el 73% habían sido observadas por profesionales de la salud, de quienes se podría esperar que supieran que las alucinaciones ocurren en entre el 20% y 70% de los pacientes con Parkinson", anotó ISMP.

#### Un panorama alarmante

Efectos adversos mas frecuentes de la pimavanserina:

- Alucinaciones (21,8%)
- Medicamento ineficaz (14,9%)
- Confusión (11,5%)
- Muerte (10,9%)

Fuente: Informes de efectos adversos de la FDA

Los datos de los EA reflejaron los resultados del ensayo clínico de pimavanserina. En ese estudio, "tanto las alucinaciones como la confusión fueron más frecuentes como evento adverso en los pacientes tratados que en los que recibieron placebo", según ISMP. Un análisis más profundo al proceso de aprobación de la FDA reveló que la aprobación de la pimavanserina se realizó teniendo poca evidencia científica, anotó el grupo. "[La aprobación] se basó en un solo ensayo clínico, en el que tuvo un efecto mínimo, utilizó una escala de medición de síntomas que no estaba validada, y tres ensayos anteriores no habían demostrado ningún beneficio", anotó ISMP. "Además, el revisor médico de la agencia recomendó no aprobarlo y no le hicieron caso". Según ISMP, el revisor "señaló que, aunque otros fármacos psiquiátricos a menudo se han aprobado con poca evidencia de beneficio, en el caso del ensayo pivotal de la pimavanserina, [el] tratamiento duplicó con creces "el riesgo de muerte y / o eventos adversos graves".

El ISMP descubrió que los informes de EA posteriores a la aprobación revelaron un problema de seguridad adicional: "Identificamos 318 casos en los que la pimavanserina se combinó con quetiapina (Seroquel [AstraZeneca]) u otros antipsicóticos que bloquean las señales de la dopamina. No se recomienda el uso de estos medicamentos en personas mayores y no están aprobados para el tratamiento del Parkinson".

El ISMP señaló que compartió sus resultados preliminares con el fabricante, ACADIA. La compañía respondió afirmando que el gran volumen de EA atribuido a su fármaco se debía en parte a que el fabricante está frecuentemente en contacto con profesionales de la salud y consumidores a través de una red de farmacias especializadas que distribuyen el medicamento, y de un programa de apoyo a pacientes que tiene la compañía" decía el informe de ISMP. "[ACADIA] también dijo que los informes de alucinaciones podrían haber ocurrido antes de que el

medicamento fuera eficaz, aproximadamente cuatro semanas después del inicio del tratamiento".

ISMP discrepó con, al menos, parte de ese razonamiento. "Aunque los contactos de la compañía con profesionales de la salud y consumidores probablemente ampliaron el número de informes de eventos adversos tras la comercialización del producto, estos informes reflejan las experiencias de los profesionales de la salud y los consumidores en un entorno post-mercado, en la vida real ... [donde] cientos los profesionales de la salud están probando este nuevo medicamento en sus pacientes e informan que o bien no está brindando el beneficio esperado o [está] empeorando la psicosis".

ISMP instó a la FDA y ACADIA a "considerar advertencias adicionales y otras medidas para manejar las combinaciones inadecuadas de terapia con medicamentos antipsicóticos" como la pimavanserina.

#### Señales de Sacubitril-Valsartan

Sacubitril-valsartan se aprobó en julio de 2015. El medicamento utiliza una nueva vía implicada en la regulación de la presión arterial y "parece reducir la mortalidad y los resultados cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida", según el informe ISMP QuarterWatch.

Al igual que la pimavanserina, la terapia de combinación se aprobó en base a los resultados de un único ensayo, en este caso, un ensayo de 27 meses que incluyó a 8.442 pacientes. El ensayo se suspendió temprano debido a la reducción de la mortalidad cardiovascular: el 16,5% entre los pacientes que tomaban enalapril versus 13,3% entre los que tomaban el medicamento combinado. Sin embargo, según ISMP, "solo los pacientes con mayores posibilidades de beneficiarse del fármaco fueron incluidos en el ensayo, tras un período inicial de seis semanas para garantizar la tolerancia al fármaco y eliminar a los pacientes que experimentaron efectos adversos tempranos".

En ese estudio, el 24,4% de los pacientes experimentaron un EA relacionado con la hipotensión, que según los revisores de la FDA probablemente se había subestimado, dado que el ensayo solo se realizó con pacientes que ya toleraban el medicamento sin EAs lo suficientemente graves como para justificar la interrupción del tratamiento.

Al revisar los datos de EA, el ISMP descubrió que la hipotensión era el principal EA reportado para sacubitril-valsartan durante los 12 meses que finalizaron en marzo de 2017, con síntomas que van desde mareos hasta pérdida de conciencia. "Identificamos 1.684 [EAs] que indicaban un evento relacionado con la hipotensión, más que con cualquier otro fármaco cardiovascular en este período", informó ISMP. La morbilidad asociada con los EA, que ocurrió en pacientes mayores (mediana de edad, 70 años), "no fue grave en dos tercios de los casos", pero se informaron 69 muertes. "Hay una población importante de pacientes que toman este medicamento, y la prescripción aumenta en promedio un 38% por trimestre", señaló el informe.

"Aunque Entresto tuvo resultados consistentemente positivos en su único ensayo clínico grande, los datos de eventos adversos ilustran la importancia de que los médicos estén alertas a los

riesgos de hipotensión", afirmó ISMP, recomendando que "la FDA y el fabricante revisen los datos de seguridad existentes para ver si hay que añadir advertencias y precauciones adicionales, por ejemplo, ir subiendo la dosis de forma más gradual hasta alcanzar el nivel recomendado, podría ayudar a reducir el riesgo de este efecto adverso".

**Evaluación crítica de la valoración de causalidad de las interacciones hierba-fármaco en pacientes** (*Critical evaluation of causality assessment of herb-drug interactions in patients*)

C. Awortwe, M. Makiwane, H. Reuter, C. Muller, J. Louw, B. Rosenkranz

*British J Clinical Pharmacology* 2018; 84: 679–693

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcp.13490>

Traducido por Salud y Fármacos

El objetivo de esta revisión de la literatura publicada fue evaluar la gravedad de las reacciones adversas a los medicamentos (RAMs) por interacción entre hierbas y medicamentos (IHM), en pacientes que consumen hierbas y medicamentos de venta con receta. Se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas de PubMed, la Biblioteca Cochrane, Medline y Scopus para identificar estudios clínicos aleatorizados o no aleatorizados, estudios de casos y controles e informes de casos de IHM.

Se extrajeron los datos y se evaluó la relación causal de las RAMs como consecuencias de IHMs, mediante la escala de probabilidad de interacción farmacológica de Horn o los sistemas de puntuación para evaluar la causalidad Roussel Uclaf. El mecanismo de interacción se determinó utilizando el compañero de interacción de hierbas medicinales de Stockley.

Se registraron cuarenta y nueve informes de casos y dos estudios observacionales con 15 casos de reacciones adversas. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con enfermedades cardiovasculares (30,60%), cáncer (22,45%) y trasplantes suprarrenales (16,32%) y habían recibido tratamiento principalmente con warfarina, agentes alquilantes y ciclosporina, respectivamente. Las IHMs que se produjeron en los pacientes fueron de diferente gravedad. Los pacientes pueden responder mal a los agentes terapéuticos o desarrollar toxicidad por IHM grave, que en cualquier caso puede aumentar el costo del tratamiento y / o prolongar la hospitalización del paciente. Se justifica aumentar la conciencia del paciente sobre la posible interacción entre las hierbas y los medicamentos prescritos, y sus consecuencias, para impedir que las IHMs se conviertan en un problema de salud.

**Alemtuzumab. Nuevos efectos adversos graves con Alemtuzumab en la EM** (*New serious adverse effects with Alemtuzumab in MS*)

Sue Hughes

*Medscape*, 12 de abril de 2018

[https://www.medscape.com/viewarticle/895124#vp\\_1](https://www.medscape.com/viewarticle/895124#vp_1)

Traducido por Salud y Fármacos

Se han informado varios eventos adversos nuevos y potencialmente mortales asociados con el uso de alemtuzumab (Lemtrada, Genzyme) en la esclerosis múltiple (EM).

Tres artículos diferentes publicados el 30 de marzo en la página de internet de Neurology describen ocho casos de colecistitis aguda acalculosa (AAC), dos casos de linfocitosis hemofagocítica (HLH) y un síndrome coronario agudo (SCA), todos relacionados con el medicamento.

Una editorial acompañante señala que en los informes post-comercialización aparecen otras reacciones adversas raras al alemtuzumab, incluyendo infecciones poco comunes, como listeriosis y especialmente meningitis.

"Estos casos ejemplifican el desafío de equilibrar la alta eficacia de las terapias para la EM con sus complicaciones potencialmente mortales", comentan los editorialistas. "El alemtuzumab es un fármaco eficaz y, tanto los pacientes como los médicos, deben comprender y tener en cuenta todos los riesgos".

**Colecistitis aguda acalculosa (AAC)**

En el documento que describe la AAC, David Croteau, MD, y sus colegas de la FDA explican que es una enfermedad necroinflamatoria de la vesícula biliar que ocurre en ausencia de colelitiasis o coledocolitiasis e históricamente se ha asociado con pacientes mayores, hombres, que reciben atención en la unidad de cuidados intensivos. Este problema tiene una alta tasa de mortalidad, alrededor del 30%, y puede elevarse al 90% si el diagnóstico es tardío.

Señalan que durante los ensayos clínicos hubo dos casos de AAC entre los 919 pacientes tratados con alemtuzumab, pero la asociación causal era incierta, por lo que el etiquetado/ficha técnica inicial del medicamento no incluyó AAC.

Tras identificar una pequeña serie de casos previamente informados de AAC con alemtuzumab, los autores utilizaron el Sistema de notificación de la FDA para localizar eventos adversos similares. Esta búsqueda arrojó ocho informes de eventos adversos espontáneos de AAC asociados con alemtuzumab en pacientes con EM remitente-recidivante (EMRR), incluyendo los casos que se habían informado y publicado previamente en Alemania. Siete de los ocho pacientes desarrollaron CAA durante o poco después del tratamiento con alemtuzumab. Un paciente experimentó AAC, entre 6 y 7 semanas después de la finalización del primer tratamiento con alemtuzumab. En una búsqueda de la literatura médica no se identificaron casos adicionales.

Los autores evaluaron cuatro de los casos de AAC como probable asociación causal, teniendo en cuenta que la secuencia temporal en relación con la administración de alemtuzumab era plausible y no había otros factores predisponentes a la AAC.

Los cuatro casos restantes se evaluaron como que podían tener una asociación causal con el alemtuzumab, pero no fueron tan sólidos pues había factores predisponentes a la AAC y / o una secuencia temporal razonable, aunque menos plausible.

Los autores señalan que los casos de AAC identificados en esta revisión difieren de los casos típicos de AAC descritos en la literatura médica, estos últimos ocurren preponderantemente en mujeres, no hay enfermedades críticas concurrentes, hay una

presencia inconsistente de otros factores de riesgo, y en la mayoría de los casos se resuelven con tratamiento conservador.

Señalan que estimar la frecuencia en el periodo post-comercialización es muy difícil y, por lo tanto, sugieren que la mejor estimación disponible es la frecuencia de AAC del 0,2% observada en los estudios clínicos con alemtuzumab en EMRR.

Los autores concluyen: "AAC representa un nuevo evento adverso relativamente raro, pero potencialmente mortal, asociado al uso de alemtuzumab en pacientes con EMRR. El tratamiento conservador temprano parece dar como resultado un buen resultado, aunque la historia natural de CAA en la población EMRR no está bien definida. Es importante que neurólogos generales y especializados conozcan este riesgo para que lo puedan reconocer rápidamente y optimizar la gestión".

A la luz de estos hallazgos, el año pasado se modificó la etiqueta del producto alemtuzumab para incluir AAC.

### **Linfocitosis hemofagocítica (HLH)**

En un segundo documento, un grupo de Finlandia y el Reino Unido informaron dos casos de HLH en pacientes de EMRR tratados con alemtuzumab. Este síndrome hiperinflamatorio consiste en fiebre, linfadenopatía, pancitopenia, anomalías hepáticas, hiperferritinemia, elevación del receptor soluble de interleuquina 2 (IL-2) y hemofagocitosis, y puede ser secundario a tumores malignos, enfermedades autoinmunes o infecciones.

El primer caso se produjo en una paciente de alrededor de 20 años con una EMRR grave de evolución rápida a quien se le cambió el tratamiento de natalizumab a alemtuzumab. Un año después de su segundo ciclo de alemtuzumab, no tenía signos de actividad EMRR, pero ingresó en el hospital debido a fiebre alta y dolor abdominal. Tenía niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) y la tomografía computarizada (TC) abdominal, la ecografía abdominal y la colangiopancreatografía por resonancia magnética mostraron una vesícula biliar acalculosa con paredes engrosadas y líquido pericolecístico. La situación clínica se estabilizó con antibióticos intravenosos.

Tres semanas más tarde, su PCR había disminuido y sus enzimas hepáticas permanecían normales, pero al día siguiente desarrolló trombocitopenia grave, coagulopatía y anemia con enzimas hepáticas muy anormales. A pesar de los corticosteroides intravenosos y de aplicársele el procedimiento de recirculación molecular adsorbente, murió un mes después del primer ingreso hospitalario por encefalopatía hepática y coagulopatía.

La autopsia mostró AAC leve, necrosis hepática aguda y hemofagocitosis en la médula ósea. No hubo signos de infección microbiana. Se cumplieron cinco de los ocho criterios para la HLH: fiebre, citopenias que afectan a 2/3 linajes, hemofagocitosis en la médula ósea, ferritina elevada y receptor de IL-2 soluble elevado.

El segundo caso fue en un hombre de 28 años que recibió dos ciclos de alemtuzumab como tratamiento de primera línea para EMRR durante un ensayo clínico. Treinta meses después de su primer ciclo de alemtuzumab, ingresó en el hospital con fiebre, dolor abdominal superior izquierdo e incremento de los marcadores inflamatorios. La tomografía computarizada reveló

hemorragia de la glándula suprarrenal izquierda, y requirió corticosteroides durante un periodo breve.

Varias semanas más tarde, tuvo hemorragias espontáneas en ambos muslos y se descubrió que había desarrollado hemofilia adquirida del factor VIII. También tenía niveles elevados de CRP, ferritina, triglicéridos en ayunas, y receptor de IL-2 soluble y trombocitopenia. Una biopsia de trépano en la médula ósea mostró histiocitos eritrofagocíticos e incremento de megacariocitos.

Fue diagnosticado con síndrome hemofagocítico. El paciente respondió al tratamiento con corticosteroides orales durante 4 meses, combinado con dos dosis de rituximab. Seis meses después, se mantuvo en remisión desde la perspectiva de HLH. Sin embargo, recientemente ha tenido una recaída de su hemofilia adquirida, y ha requerido dosis adicionales de rituximab y corticosteroides.

Tras señalar que se han notificado dos casos de HLH mortales con fingolimod, los autores concluyen que "los neurólogos deben conocer la posibilidad, rara, de que personas con EMRR tratadas con terapias altamente efectivas desarrollen HLH, y deben saber que puede responder a la terapia inmunosupresora temprana".

### **El síndrome coronario agudo (SCA)**

En el tercer artículo, los médicos italianos informan un caso de SCA que se produjo durante la infusión de alemtuzumab en una mujer de 24 años con EMRR.

El tercer día de tratamiento, el paciente desarrolló una bradicardia severa asintomática sinusal durante la infusión de alemtuzumab; y se le administró atropina. A la mañana siguiente, la paciente informó que había tenido dolor opresivo en el pecho que duró aproximadamente 20 minutos, asociado con disnea. Los análisis de sangre mostraron niveles elevados de troponina cardíaca de alta sensibilidad, creatina quinasa-MB y dímero-D. Se suspendió el tratamiento con alemtuzumab.

La monitorización cardíaca continua mostró una bradicardia leve persistente (frecuencia cardíaca, 50 latidos / min). La electrocardiografía (ECG) reveló un intervalo QT corregido prolongado (QTc), pero la función del ventrículo izquierdo y el movimiento de la pared regional fueron normales. No se encontraron pruebas de embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda.

La resonancia magnética cardíaca, realizada cinco días después, no mostró anomalías de las estructuras cardiovasculares ni de la cinética del ventrículo izquierdo, a excepción de un derrame pleural leve. Durante la semana siguiente, las enzimas de citolisis del miocardio y el dímero D regresaron gradualmente a los rangos normales, y el intervalo QTc en el ECG se normalizó.

Los autores dicen que el ACS registrado es consistente con una "probable" reacción adversa cardíaca desencadenada por alemtuzumab.

Llegan a la conclusión de que los médicos tratantes podrían considerar realizar un ECG previo a la fusión y controlar la frecuencia cardíaca al menos cada hora durante la infusión de alemtuzumab en pacientes con EMRR.

**Listeria**

En su editorial, Paolo A Muraro, MD, Imperial College London, Reino Unido; Neil J Scolding, MD, Hospital de la Universidad de Bristol Southmead, Reino Unido; y Robert J. Fox, MD, Cleveland Clinic, Ohio, señalan que la listeria como reacción adversa al alemtuzumab tiene una prevalencia crudamente estimada de aproximadamente 0,26%.

Dicen que aparece pocos días después del tratamiento con alemtuzumab, lo que lo hace susceptible a la profilaxis con antibióticos, y que ahora en el Reino Unido se aboga por el tratamiento preventivo con sulfametoxazol-trimetoprim.

Los editorialistas aplauden a los representantes de los reguladores que escriben informes para la literatura médica.

"Se alienta a todos los que reconocen eventos adversos raros o retrasados que pueden estar relacionados con medicamentos a publicar su experiencia", concluyen. "Es importante tener una mejor comprensión de los riesgos para guiar a los médicos y pacientes a tomar decisiones informadas sobre el tratamiento que equilibren los beneficios y los riesgos de los nuevos medicamentos".

**Más evidencia de que los fármacos anticolinérgicos aumentan el riesgo de demencia** (*More evidence anticholinergic meds boost dementia risk*)

Megan Brooks

*Medscape*, 1 de mayo de 2018

<https://www.medscape.com/viewarticle/896005>

Traducido por Medscape

Antidepresivos, fármacos para la enfermedad de Parkinson y medicamentos urológicos que tienen actividad anticolinérgica definida, aumentan el riesgo de que se presente demencia hasta 20 años después de la exposición, de acuerdo con un extenso estudio del Reino Unido [1].

"Muchas personas utilizan fármacos anticolinérgicos en algún momento de su vida, y en ocasiones se les prescribe para tratar trastornos crónicos que dan por resultado exposiciones potencialmente prolongadas. Los médicos deben continuar su vigilancia con respecto al empleo de anticolinérgicos, y considerar el riesgo de efectos cognitivos a largo y corto plazo, relacionados con clases de medicamentos específicos al llevar a cabo su análisis de riesgo-beneficio", escriben George Savva, Ph. D., University of East Anglia, Norwich, Reino Unido, y sus colaboradores.

El estudio fue publicado en versión electrónica el 25 de abril en *BMJ* [1].

**Cuadro. Riesgo de demencia con puntuación de puntuación de carga cognitiva anticolinérgica (ACB) de 3 según la clase de fármaco**

Puntuación de ACB 3	Odds ratio ajustados al inicio de la exposición	Odds ratio ajustados al final de la exposición (IC 95%)
Antidepresivo	1,13 (1,10 - 1,16)	1,11 (1,08 - 1,14)
Antiparkinsoniano	1,45 (1,25 - 1,68)	1,29 (1,11 - 1,50)
Urológico	1,23 (1,18 - 1,28)	1,18 (1,13 - 1,23)

**"Riesgo evidente"**

Es bien sabido que los anticolinérgicos afectan la cognición. Las guías indican que deben evitarse en pacientes de edad avanzada frágiles. La exposición prolongada a anticolinérgicos se ha vinculado a una disminución cognitiva, y demencia a largo plazo. Sin embargo, no está claro si el aumento del riesgo es específico de la acción anticolinérgica en sí, o de trastornos subyacentes para los cuales se prescribieron.

A fin de investigar esto, el Dr. Savva y sus colaboradores llevaron a cabo un estudio de casos y controles dentro de la base de datos *Clinical Practice Research Datalink* del Reino Unido, que incluye registros de 674 consultorios del país.

Utilizaron regresión logística condicional múltiple para evaluar a los pacientes con diagnóstico reciente de demencia entre abril de 2006 y julio de 2015, y comparar sus prescripciones de anticolinérgicos 4 a 20 años antes de un diagnóstico de demencia frente a un grupo de control equiparado de pacientes sin el trastorno.

Durante el periodo de exposición al fármaco, a 14.453 (35,5%) pacientes-casos, y 86.403 (30,4%) pacientes de control se les prescribió al menos un medicamento con actividad anticolinérgica definida (puntuación de carga cognitiva anticolinérgica [ACB] de 3); a 1429 (3,5%) pacientes-casos, y 7909 (2,8%) de control se les prescribieron fármacos con una puntuación de ACB de 2; a la mayoría (89,4% de los pacientes-casos, y 87,1% de los de control) se les prescribió un medicamento con una puntuación de ACB de 1 (posiblemente anticolinérgico).

El análisis demostró una relación "positiva y significativa" entre cualquier anticolinérgico con una puntuación de ACB de 1, 2, o 3, y demencia inicial, con *odds ratios* ajustados (aOR) correspondientes de 1,10 (intervalo de confianza de 95% [IC 95%]: 1,06 - 1,15), 1,10 (IC 95%: 1,03 - 1,16), y 1,11 (IC 95%: 1,08 - 1,14). Un efecto dosis-respuesta fue evidente para los fármacos con actividad anticolinérgica definida (ACB 2 y 3).

Por lo que respecta a la clase de medicamento, los antidepresivos, los fármacos urológicos, y los antiparkinsonianos con actividad anticolinérgica definida (puntuación de ACB de 3), se relacionaron con la aparición de demencia. Las interrelaciones persistieron 15 a 20 años después de la exposición. Los fármacos digestivos con una puntuación de ACB de 3 no se vincularon distintivamente a la demencia.

Estas interrelaciones son "moderadas, pero debido a la alta incidencia de demencia, reflejan un riesgo evidente para los pacientes", destacan en su artículo el Dr. Savva y sus colaboradores.

Sus hallazgos son congruentes con un estudio de cohortes estadounidenses de más de 3400 adultos mayores que mostró un fuerte vínculo entre el uso de fármacos anticolinérgicos y un aumento del riesgo de demencia, según se reportó en Medscape Noticias Médicas.

No están claros los mecanismos precisos que intervienen en el vínculo entre los fármacos anticolinérgicos y la demencia, pero estudios neuropatológicos en seres humanos y ratones indican que estos medicamentos inciden en alteraciones neurodegenerativas importantes.

Por ejemplo, un estudio de neuroimágenes reciente mostró que el uso de fármacos anticolinérgicos (en comparación con la falta de uso) en adultos mayores cognitivamente normales, se correlacionaba con un aumento de la atrofia cerebral y el hipometabolismo, así como con mayor deficiencia de la memoria y la función ejecutiva, y un mayor riesgo de disfunción cognitiva, como previamente reportó Medscape Noticias Médicas.

Nota: El estudio fue financiado por la Alzheimer Society. El Dr. Savva ha declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente. El artículo original contiene una lista completa de las relaciones económicas relevantes de los demás autores.

#### Fuente original

1. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, y cols. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ*. 25 Abr 2018;361:k1315. doi: 10.1136/bmj.k1315. PMID: 29695481.

#### Benznidazol. Nuevos datos de seguridad para el medicamento que más se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Chagas (*New safety data for the most commonly used drug to treat Chagas disease*)

*MedicalXpress*, 21 de febrero de 2018

<https://medicalxpress.com/news/2018-02-safety-commonly-drug-chagas-disease.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Según un estudio dirigido por ISGlobal, en colaboración con el Hospital Clínic de Barcelona, la frecuencia de reacciones adversas al benznidazol es alta cuando se utiliza para tratar a pacientes con Chagas crónico, aunque la mayoría de los efectos fueron leves. Los resultados apuntan a la necesidad de combinar medicamentos o controlar las dosis para mantener la eficacia y disminuir la toxicidad.

El benznidazol es uno de los dos antiparasitarios que existen para tratar la enfermedad de Chagas. Sin embargo, es un fármaco poco tolerado, y su uso para tratar enfermedades crónicas plantea problemas de seguridad. Su perfil de toxicidad es poco conocido y procede principalmente en estudios observacionales posteriores a su comercialización.

Para hacer una evaluación comprehensiva de la seguridad del benznidazol en adultos con infección crónica, los autores combinaron los datos de dos ensayos clínicos prospectivos realizados en 2013 y 2016 en el Hospital Clínic de Barcelona, y que se habían diseñado para evaluar la seguridad del fármaco producido por Laboratorios ELEA, Argentina. Se observaron reacciones adversas en 85 de los 99 participantes, con un promedio de tres reacciones adversas por paciente. La mayoría de las reacciones adversas (90%) fueron leves y aparecieron durante el primer mes de tratamiento. Los investigadores también identificaron algunas reacciones adversas inesperadas que no se habían descrito previamente, como trastornos del sueño y ansiedad.

"Estos resultados confirman que hay una alta frecuencia de reacciones adversas al benznidazol cuando se utiliza en las dosis y con el régimen de utilización más frecuente", dice María Jesús Pinazo, investigadora de ISGlobal y coautora del estudio. "Hasta que tengamos algo mejor, el benznidazol seguirá siendo parte del tratamiento, por lo que estos resultados subrayan la necesidad urgente de encontrar formas de combinarlo con otros medicamentos o usar diferentes dosis para lograr la máxima eficacia con toxicidad mínima", agrega.

Fuente: E Aldasoro et al, What to expect and when: benznidazole toxicity in chronic Chagas' disease treatment, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2017). DOI: 10.1093/jac/dkx516

#### Ticagrelor asociado a apnea del sueño, disnea. (*Ticagrelor linked to sleep apnea, dyspnea*)

Nicole Lou

*MedPage Today*, 14 de mayo de 2018

<https://www.medpagetoday.com/cardiology/prevention/72863>

Traducido por Salud y Fármacos

Los problemas respiratorios son especialmente frecuentes con este antiagregante particular

Los investigadores, tras analizar los informes de seguridad de todo el mundo, concluyeron que cuando los pacientes empiezan a utilizar el medicamento antiplaquetario ticagrelor (Brilinta) pueden surgir problemas respiratorios.

Según el estudio publicado como carta en la Revista del Colegio Americano de Cardiología, una búsqueda de informes de casos individuales de seguridad de todo el mundo, incluídos en la base de datos Vigibase de la OMS, arrojó 13.636 reacciones adversas a los medicamentos asociadas al ticagrelor, que incluyeron casos de disnea (n = 2.665) y apnea del sueño (n = 28).

Jean-Louis Pépin del Hospital Universitario de Grenoble Alpes en Francia, y sus colegas documentaron que al comparar este antagonista del receptor P2Y12 en particular con otros medicamentos incluídos en la base de datos, se asoció con un número desproporcionado de casos de apnea del sueño, con un odds-ratio (ROR) de 4,16 (95% CI 2,87-6,03).

También se encontró un exceso de casos de disnea asociados al ticagrelor (ROR 8,26, IC 95% 7,92-8,62).

"Nuestro resultado debe ser entendido como una señal de seguridad, que confirma observaciones previas relacionadas con la disnea y proporciona nuevos conocimientos sobre la apnea del sueño", escribieron los investigadores. "Esta señal surgió antes de las publicaciones de la serie de casos, evitando el sesgo de notoriedad, y se utilizó un conjunto de datos únicos, sin duplicidades, para minimizar el sesgo de información".

El problema es que la apnea central del sueño puede contribuir a aumentar la actividad simpática, que se sabe que es perjudicial en pacientes con enfermedades cardíacas, explicó el equipo.

Ningún otro antiagregante plaquetario se ha relacionado con dificultades respiratorias, y los resultados mostraron lo siguiente (en relación con otros medicamentos en el conjunto de datos de la OMS):

Clopidogrel: ROR de apnea 0,55, IC del 95% 0,33-0,93 (n = 14); disnea ROR 0,67, IC 95% 0,63-0,71 (n = 988)  
Prasugrel: apnea ROR 1,08, IC 95% 0,41-2,89 (n = 4); disnea ROR 1,12, IC 95% 0,99-1,28 (n = 239)  
Aspirina apnea ROR 0,57, IC 95% 0,41-0,80 (n = 35); disnea ROR 0,96, IC 95% 0,92-0,99 (n = 3.374)

Los investigadores advirtieron que, aunque VigiBase contiene más de 16 millones de informes de seguridad recolectados en 127 países, es vulnerable a que se informe selectivamente y a no tener información apropiada para hacer un mejor ajuste según los posibles factores de confusión.

"Incluso si hay un infrareporte de los datos, la apnea del sueño como reacción adversa parece ser rara en VigiBase", dijeron los investigadores. "Nuestros resultados no desafían el efecto general demostrado del ticagrelor en la reducción de los eventos cardiovasculares. Sin embargo, otros estudios deberían investigar la incidencia exacta de la apnea del sueño central inducida por ticagrelor, su sostenibilidad y las posibles consecuencias".

El estudio fue apoyado por la Agencia Nacional de Investigación de Francia.

Pépin y los coautores informaron que no tenían ninguna relación con la industria relevante para este estudio.

Fuente: Revol B, et al "Ticagrelor and central sleep apnea" J Am Coll Cardiol 2018; 71(20): 2378-2379.

### La FDA re-examina la seguridad de un nuevo medicamento controvertido (FDA re-examines safety of controversial new drug)

Ver en Boletín FÁrmacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá

Ellis B, Hicken M

CNN, April 25, 2018

<https://www.cnn.com/2018/04/25/health/fda-nuplazid-safety-evaluation-invs/index.html>

Traducido por Salud y FÁrmacos

### Vareniclina. Medicamento para dejar de fumar vinculado a eventos adversos cardiovasculares (Smoking cessation drug linked to cardiovascular adverse events)

Clinical Pharmacist, marzo 2018; 10(3), online | DOI:

10.1211/CP.2018.20204345

<https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/research-briefing/smoking-cessation-drug-linked-to-cardiovascular-adverse-events/20204345.article>

Traducido por Salud y FÁrmacos

En un estudio de nuevos usuarios de vareniclina, los investigadores encontraron que la incidencia de eventos adversos de tipo cardiovascular fue un 34% superior durante el período de tratamiento de 12 semanas que en el año anterior o posterior a su uso.

Se ha demostrado que la vareniclina mejora las tasas de abandono del hábito de fumar en comparación con otros métodos farmacológicos y no farmacológicos. Sin embargo, hay inquietud sobre su vínculo con eventos cardiovasculares y neuropsiquiátricos graves.

En el American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (en línea, 20 de diciembre de 2017), los investigadores llevaron a cabo un estudio que incluía datos de 56.851 nuevos usuarios de vareniclina, a los que se dio seguimiento desde un año antes hasta un año después del uso de vareniclina [1]. La incidencia de eventos adversos durante el período de tratamiento de 12 semanas (período de riesgo) se comparó con el período de observación restante (período de control).

Descubrieron que la incidencia de eventos cardiovasculares era un 34% más alta en el período de riesgo en comparación con el período de control. También hubo una pequeña asociación entre el uso de vareniclina y los eventos neuropsiquiátricos, pero se consideró que tenía un significado clínico cuestionable y los análisis de sensibilidad no lo catalogaron como sólido.

El equipo dijo que los hallazgos respaldaban una asociación entre la vareniclina y los eventos adversos cardiovasculares, y los riesgos deberían sopesarse contra el beneficio del medicamento teniendo en cuenta las características de cada paciente.

Source: Gershon AS, Campitelli MA, Hawken S *et al.* Cardiovascular and neuropsychiatric events following varenicline use for smoking cessation. *J Am Respir Crit Care Med*;2017. doi: 10.1164/rccm.201706-1204OC

## Precauciones

**Los opiáceos de venta con receta aumentan el riesgo de infección grave. Pueden dañar el sistema inmune y facilitar la aparición de enfermedades como la meningitis y la neumonía.** (Prescription opioids increase risk of serious infection. Opioids can impair the immune system and lead to illnesses such as meningitis and pneumonia.)

Gillian Mohnney

HealthLine, 12 de febrero de 2018

<https://www.healthline.com/health-news/prescription-opioids-increase-risk-of-serious-infection>

Traducido y Editado por Salud y FÁrmacos

Los médicos saben desde hace años que los opiáceos de venta con receta pueden deprimir el sistema inmunitario. Pero no sabían con seguridad las infecciones que estos pacientes tenían mayor riesgo de contraer.

En un nuevo estudio publicado hoy en *Annals of Internal Medicine*, investigadores de la Universidad de Vanderbilt descubrieron que las personas que usan opiáceos de venta con receta tienen mayor riesgo de desarrollar ciertas infecciones bacterianas peligrosas.

Los investigadores utilizaron la base de datos de Tennessee Medicaid y del sistema de vigilancia Active Bacterial Core para ver qué vínculos podían encontrar entre el uso de opiáceos y las enfermedades bacterianas.

Andrew Wiese del departamento de políticas de salud de la Facultad de Medicina de la Universidad de Vanderbilt y autor principal del estudio, dijo que los investigadores querían entender mejor los efectos secundarios del uso de opiáceos recetados. Los estudios "han demostrado que ciertos opiáceos pueden causar inmunosupresión. Pueden afectar el sistema inmune innato".

Wiese y sus coautores analizaron los datos de 1.233 pacientes con enfermedad neumocócica invasiva (ENI) y los compararon con 24.399 participantes en el grupo control.

Encontraron que aquellos con ENI tenían más probabilidades de estar usando un opiáceo recetado que el grupo de control. Más del 25% de las personas con ENI tomaban opiáceos, en comparación con el 14% en el grupo de control. También encontraron que los pacientes con ENI tenían más probabilidades de estar usando opiáceos de acción prolongada y de elevada potencia.

La enfermedad neumocócica es una infección bacteriana causada por la bacteria *Streptococcus pneumoniae*. En casos invasivos, la enfermedad puede acarrear complicaciones graves, como meningitis, neumonía invasiva y bacteriemia, es decir la diseminación de bacterias al torrente sanguíneo.

Wiese dijo que esperaba que la investigación ayudara tanto a los médicos como a los pacientes a estar mejor informados sobre los riesgos de los opiáceos recetados.

#### Más información para todos

Según Amy Edwards, médica especialista en enfermedades infecciosas de University Hospitals Cleveland Medical Center, los médicos tienen pocas opciones cuando tienen que recetar medicamentos para aliviar el dolor. "Básicamente, estamos limitados a los opiáceos y al Tylenol. No hay mucho más que estos dos medicamentos. Hasta cierto punto tenemos las manos atadas, no hay mucha variedad".

Añadió que los hallazgos del estudio no eran sorprendentes, pensó que añadían al volumen creciente de investigación sobre cómo los opiáceos afectan el sistema inmune. Esperaba que, en el futuro, la investigación pudiera aclarar qué opiáceos tienen menos probabilidades de afectar el sistema inmunológico.

Señaló que tener información clara sobre qué opiáceos son más seguros podría ser clave para los médicos que tratan a pacientes intubados en la UCI.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE UU calculan que que en país hay 115 sobredosis mortales de opiáceos por día.

Mensch señaló que los usuarios de drogas endovenosas pueden estar especialmente inmunocomprometidos y en riesgo de estas complicaciones.

"No sé si alguien lo ha analizado, pero sería interesante estudiarlo", dijo. "Deberíamos estar más preocupados por [esta] comunidad... los usuarios de drogas intravenosas tienen más infecciones", dijo a Healthline.

#### **Asociación entre la exposición a inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina durante el embarazo y la estructura cerebral y la conectividad en niños** (*Associations between brain structure and connectivity in infants and exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy*)

C. Lugo-Candelas, J. Cha, S. Hong, et al.

*JAMA Pediatr.* Publicado online 9 de abril de 2018.

doi:10.1001/jamapediatrics.2017.5227

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2676821>

Traducido por Salud y Fármacos

#### **Puntos clave**

**Pregunta:** ¿La exposición prenatal a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina afecta el desarrollo del cerebro fetal?

**Hallazgos.** En este estudio de cohortes que incluyó a 98 niños, se observó que los niños expuestos a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tenían un aumento significativo del volumen de materia gris en la amígdala y la ínsula, así como un aumento en la conectividad estructural en la materia blanca entre estas mismas regiones, en comparación con los niños expuestos a depresión materna prenatal no tratada y a controles sanos.

**Significado.** En consonancia con los estudios previos en animales, estos hallazgos multimodales de imágenes cerebrales sugieren que la exposición prenatal a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se asocia significativamente con el desarrollo del cerebro fetal.

#### **Resumen**

**Importancia.** Las mujeres embarazadas están aumentando el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y se sabe poco de la asociación entre la exposición prenatal a los ISRS y el neurodesarrollo fetal. Los estudios en animales muestran que la exposición perinatal a los ISRS altera los circuitos límbicos y después de la adolescencia produce ansiedad y comportamientos similares a la depresión, pero la literatura sobre la exposición prenatal a los ISRS en humanos es limitada y arroja resultados mixtos.

**Objetivo.** Examinar la asociación entre la exposición prenatal a los ISRS y el desarrollo cerebral utilizando resonancia magnética de difusión (MRI).

**Diseño, configuración y participantes.** Un estudio de cohortes realizado en Columbia University Medical Center y el New York State Psychiatric Institute incluyó a 98 recién nacidos: 16 con exposición intra-útero a ISRS, 21 con exposición en el útero a la depresión materna no tratada y 61 controles sanos. Los datos se recolectaron entre el 6 de enero de 2011 y el 25 de octubre de 2016.

**Exposiciones.** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y depresión materna no tratada.

**Principales medidas de resultado.** Estimaciones del volumen de materia gris utilizando resonancia magnética estructural con morfometría basada en voxel y de la conectividad estructural de materia blanca (conectoma) usando resonancia magnética con tractografía probabilística.

**Resultados.** La muestra incluyó a 98 madres (31 [32%] blancas, 26 [27%] hispanas / latinas, 26 [27%] negras / afroamericanas, 15 [15%] otras) y bebés (46 niños [47%], 52 niñas [53%]). La edad promedio (y la desviación estándar -DE) de los bebés en el momento del examen fue de 3,43 (DE=1,50) semanas. La morfometría basada en Voxel mostró una expansión significativa del volumen de materia gris en la amígdala derecha (Cohen  $d = 0,65$ , IC 95%, 0,06-1,23) e ínsula derecha (Cohen  $d = 0,86$ , IC 95%, 0,26-1,14) en los bebés expuestos a ISRS en comparación con los controles sanos y los niños expuestos a la depresión materna no tratada ( $p < 0,05$ ; corrección de todo el cerebro). En el análisis de nivel conectome en la conectividad estructural de la materia blanca, el grupo ISRS mostró un aumento significativo en la conectividad entre la amígdala derecha y la ínsula derecha con un tamaño de efecto grande (Cohen  $d = 0,99$ ; IC 95%, 0,40-1,57) en comparación con los controles y depresión no tratada ( $p < 0,05$ ; corrección de conectoma completo).b

**Conclusiones y relevancia.** Nuestros hallazgos sugieren que la exposición prenatal a ISRS se asocia con el desarrollo del cerebro fetal, particularmente en las regiones cerebrales críticas para el procesamiento emocional. El estudio destaca la necesidad de realizar más investigaciones sobre el posible impacto a largo plazo de estos cambios del neurodesarrollo en la conducta y en la psicología.

**Nota de los editores.** Es importante notar que hay una sobre-representación de mujeres hispanas y de raza negra, y que la FDA esta promoviendo los ensayos clínicos en mujeres embarazadas.

**Demanda alega que la vacuna del herpes zoster Zostavax, que se usa frecuentemente, causó pérdida permanente de la**

**vista** (*Lawsuit alleges widely-used shingles vaccine caused permanent loss of eyesight*)

Potts Law Firm

PRNewswire, 1 de mayo de 2018

<https://www.prnewswire.com/news-releases/lawsuit-alleges-widely-used-shingles-vaccine-caused-permanent-loss-of-eyesight-300640299.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Hoy se ha presentado la primera demanda contra la vacuna para el herpes zoster, Zostavax, desde que su fabricante, Merck, solicitara que el exponencialmente creciente número de casos en su contra se consolidara en un solo tribunal. Las demandas presentadas en todo el país han alegado que la vacuna contra el herpes zóster de Merck causa lesiones virales, como la pérdida de la vista, la pérdida auditiva completa y permanente, y el herpes zóster, la infección vírica que debería prevenir.

La demanda, presentada por un residente de Carolina del Sur, alega que dos meses después de recibir la vacuna Zostavax, el demandante comenzó a experimentar pérdida de visión en su ojo izquierdo. Le diagnosticaron necrosis de la retina o deterioro de los tejidos en la retina, probablemente debido al virus VZV.

El número de demandas relacionadas con Zostavax ha aumentado rápidamente, obligando a Merck a solicitar que los casos se consoliden en un Litigio Multi-Distrito ante un solo Juez Distrita. Se esperan otros miles de demandas en los próximos meses.

"El litigio muldistrito es inevitable", dijo Adam T. Funk, socio de Potts Law Firm en la oficina de Houston. Funk añadió: "Nuestra firma representa a un número creciente de clientes que han sido gravemente dañados por esta vacuna y sus demandas se acumulan rápidamente. Zostavax arruinó la vida de muchos estadounidenses cuando hizo exactamente lo contrario de lo que tenía que hacer, e infectó a miles con el virus del herpes zóster".

Más de 36 millones de estadounidenses han recibido Zostavax desde que la FDA lo aprobó en 2006. A pesar de que ha representado hasta US\$685 millones de beneficio anual para Merck, las ventas de la vacuna disminuyeron rápidamente cuando los Centros de Control de Enfermedades de EE UU (por sus siglas en inglés CDC) recomendaron en 2017 que los adultos solicitaran Shingrix en lugar de Zostavax. GSK produce Shingrix y la FDA lo aprobó unos días antes de que los CDC hicieran su recomendación.

La demanda es *Tsalichis, et al. v. Merck, Inc.*, 2018-cv-01806; Eastern District Court of Pennsylvania. Puede obtener más información aquí <http://www.potts-law.com/new-lawsuit-alleges-zostavax-shingles-vaccine-caused-permanent-loss-of-eyesight/>

## Otros temas de farmacovigilancia

**El nuevo informe CDER destaca las iniciativas y prioridades en torno a la seguridad de los medicamentos** (*New CDER report highlights ongoing drug safety initiatives and priorities*)

Ver en Boletín Fármacos: **Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá**

J. Woodcock

FDA Voice, 23 de abril de 2018

<https://blogs.fda.gov/fdavoices/index.php/2018/04/new-cder-report-highlights-ongoing-drug-safety-initiatives-and-priorities/>

Traducido por Salud y Fármacos

**Declaración del Comisionado de la FDA, Scott Gottlieb sobre nuevas políticas para reducir la capacidad de productores de medicamentos de marca de utilizar los programas REMS para bloquear la entrada oportuna de medicamentos genéricos, ayudando a promover la competencia y el acceso**

*(Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on new policies to reduce the ability of brand drug makers to use REMS programs as a way to block timely generic drug entry, helping promote competition and Access)* Ver en Boletín

Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá

FDA, 31 de mayo de 2018

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm609365.htm>

Traducido por Salud y Fármacos

**El CDC advierte acerca del incremento en cultivos de Shigella con posible resistencia a fluoroquinolonas.** *(Rise in Possible Fluoroquinolone-Resistant Shigella Isolates, CDC Warns)*

*(Rise in Possible Fluoroquinolone-Resistant Shigella Isolates, CDC Warns)*

Megan Brooks

Medscape, 7 de junio de 2018

[https://www.medscape.com/viewarticle/897806?nlid=123090\\_3901&src=wnl\\_newsalert\\_180608\\_MSCPEDIT&uac=67369MY&mpID=1652243&faf=1](https://www.medscape.com/viewarticle/897806?nlid=123090_3901&src=wnl_newsalert_180608_MSCPEDIT&uac=67369MY&mpID=1652243&faf=1)

Traducido por William Louth

Los Centros para Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC por sus siglas en inglés) siguen observando un aumento en el número de cultivos de Shigella que están dentro del rango de susceptibilidad al antibiótico ciprofloxacina, una fluoroquinolona (con valores de concentración mínima inhibitoria—MIC por sus siglas en inglés—de entre 0,12-1 µg /mL), pero que albergan uno o más mecanismos de resistencia, dijo dicha agencia en un comunicado de actualización de la Red de Alertas de Salud (HAN por sus siglas en inglés) el día de hoy.

Este comunicado aporta recomendaciones acerca del manejo y el reporte de infecciones por Shigella que se han tratado con ciprofloxacina o azitromicina y que han resultado en un posible fracaso del tratamiento clínico.

Este es un seguimiento a un comunicado del HAN emitido en abril de 2017, en el que se detallaron las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de cepas de Shigella con posible disminución de la susceptibilidad a la ciprofloxacina.

Los CDC dicen que “continúan preocupados por posibles fracasos del tratamiento clínico a base de fluoroquinolonas”.

La agencia recomienda a los proveedores de servicios de salud que monitoreen cuidadosamente a aquellos pacientes con infecciones por Shigella que requieran tratamiento con fluoroquinolonas y que reporten cualquier posible caso de resistencia al tratamiento. Según la agencia, cuando se sospeche un fracaso al tratamiento, se recomienda que los clínicos envíen

una muestra de heces para que se le realicen pruebas de susceptibilidad, y que consideren consultar a algún especialista en enfermedades infecciosas para identificar las mejores opciones de tratamiento.

Los CDC también recomiendan que aquellos clínicos que identifiquen o reciban un reporte de algún paciente con infección por Shigella con posible resistencia a fluoroquinolonas o a azitromicina hagan lo siguiente:

- Consultar a un especialista en enfermedades infecciosas para identificar otros posibles tratamientos, ya que algunos cultivos de Shigella con MICs en el rango de susceptibilidad a la ciprofloxacina pueden albergar uno o más mecanismos de resistencia a quinolonas.
- Ponerse en contacto con el departamento de salud local para coordinar el reporte del tratamiento fallido al CDC en el correo electrónico [EntericBacteria@CDC.gov](mailto:EntericBacteria@CDC.gov)
- Obtener una muestra de heces para cultivo y antibiograma, y
- Solicitar que el laboratorio agilice el envío del cultivo de Shigella al laboratorio estatal de salud pública, el cual deberá notificar al CDC a través del correo electrónico [EntericBacteria@cdc.gov](mailto:EntericBacteria@cdc.gov) para coordinar pruebas de laboratorio adicionales y/o el envío del aislado al CDC.

En abril de 2017, el CDC identificó un aumento en la proporción de aislados de Shigella con valores MIC de 0,12 a 1/µg L para ciprofloxacina. “Este porcentaje continúa elevándose”, dice la agencia.

Datos preliminares del sistema de vigilancia de 2016 muestran que 8,2% de los aislados de Shigella examinados por el laboratorio del Sistema Nacional de Monitoreo de Resistencia Antimicrobiana tuvo MICs para ciprofloxacina en el rango de 0,12 a 1g/mL y 9,5% tuvo una MIC para azitromicina por arriba del valor de corte epidemiológico—ECV por sus siglas en inglés—(es decir, tipo no-salvaje con susceptibilidad reducida).

Los CDC reportan que, entre las muestras examinadas, 16,5% han tenido una MIC en el rango entre 0,12 a 1/ µg mL, y 22,1% tienen susceptibilidad reducida a azitromicina.

La agencia comenta que está particularmente preocupada por aquellas personas con mayor riesgo de infecciones por Shigella resistentes a múltiples fármacos y con una mayor probabilidad de requerir tratamiento antimicrobiano, tales como hombres homosexuales, personas sin hogar y pacientes inmunodeprimidos. Estos pacientes a menudo presentan un cuadro más severo, persistencia prolongada de bacterias detectables en heces e infecciones recurrentes, apuntan.

Los CDC informan que, hasta la fecha, no han recibido ningún reporte de fallas al tratamiento clínico de pacientes con infección por Shigella. Por lo tanto, todavía no está claro si el tratamiento con fluoroquinolonas de una infección por Shigella con MIC de ciprofloxacina de entre 0,12 y 1 µg /mL se asocia con peores resultados clínicos o si dicho tratamiento aumenta el riesgo de transmisión.

Por el momento, los puntos de corte de la MIC para la ciprofloxacina según los criterios del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio para la familia de Enterobacterias (con exclusión de Salmonella) continuarán aplicándose para las muestras de Shigella, dicen los CDC.

La agencia recuerda a los proveedores de salud en este aviso que "la shigelosis es una enfermedad de notificación obligatoria a nivel nacional; todos los casos deberán ser reportados a los departamentos de salud locales".

**Los médicos hacen sonar la alarma sobre la "alternativa a los opiáceos": la gabapentina** (*Doctors sound the alarm on "opioid alternative" gabapentin*)

CBS News, 2 de abril de 2018

<https://www.cbsnews.com/news/gabapentin-opioid-alternative-doctors-warning-about-drug/>

Traducido por Salud y Fármacos

Un medicamento que se ha promocionado como alternativa segura a los analgésicos opiáceos está ahora en el radar de los funcionarios de salud y las fuerzas del orden, porque cada vez se descubren más muertes por sobredosis. La gabapentina es un medicamento para el dolor neurologico que se usa generalmente para tratar las convulsiones y el dolor asociado al herpes zóster. Pero en medio de la epidemia de opiáceos que ha arrasado el país y en un intento por encontrar nuevas formas de aliviar el dolor de los pacientes, los médicos lo han recetado para un número cada vez mayor de problemas, y está aumentando el número de personas que parecen estar abusando de él.

Los legisladores de Kentucky clasificaron al medicamento como sustancia controlada tras descubrirse que el año pasado se había utilizado en casi una cuarta parte de todas las muertes por sobredosis en la ciudad más grande del estado. Como se informó por primera vez en The Courier-Journal of Louisville, un análisis de los datos del médico forense documentó que la gabapentina había sido utilizada en 93 de 407 sobredosis mortales en el condado de Jefferson, donde se encuentra Louisville.

La directora ejecutiva de la Oficina de Control de Drogas de Kentucky, Van Ingram, dice que en 2016 la gabapentina estuvo presente en aproximadamente un tercio de todas las muertes por drogas en el estado.

En el vecino Ohio, la policía también informó de un aumento significativo en el uso indebido de la gabapentina.

La profesora de la facultad de enfermería de la Universidad de Louisville, Rachel Vickers Smith, dice que no se cree que la gabapentina sea la causa de las muertes locales, porque también se detectaron drogas más potentes como la heroína, pero la gabapentina podría haber contribuido. El medicamento se vende con las marcas Neurontin, Gralise y Horizant.

Un estudio de usuarios de opiáceos de 2017 informó que era fácil obtener gabapentina y otros fármacos relacionados y "aumentaban los efectos de la heroína". Algunos usuarios "estaban preocupados porque inducía 'perdidas de conciencia' y aumentaba el riesgo de sobredosis", anotaron los investigadores.

"Desafortunadamente, ahora tenemos que preocuparnos porque la gente está abusando", dijo el doctor James Patrick Murphy, especialista en dolor y adicciones en Kentucky, a The Courier-Journal.

"Solo, no pude detener tu respiración ni tu corazón", dijo. "Pero si lo combinas con una droga como heroína o fentanilo, juntos podrían ser suficientes para que dejes de respirar y te pongas al borde de la muerte".

Según un artículo publicado en agosto en el New England Journal of Medicine (NEJM), la gabapentina fue el décimo medicamento más recetado en EE UU en 2016.

Los autores, los médicos Christopher W. Goodman y Allan S. Brett, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Carolina del Sur, señalan que, si bien la FDA solo ha aprobado la gabapentina para el dolor neurológico, un número creciente de médicos "están recetando cada vez con más frecuencia la gabapentina... para casi cualquier tipo de dolor".

Esto es problemático por una serie de razones, escriben, ya que los estudios arrojan resultados mixtos sobre efectividad para usos no aprobados y entre sus efectos secundarios se incluye la sedación y el mareo.

El medicamento también puede ser peligroso si se abusa de él. "Algunos usuarios describen efectos eufóricos, y los pacientes pueden presentar síndrome de abstinencia cuando las dosis altas se interrumpen abruptamente", escriben los autores.

Goodman y Brett dicen que, si bien los pacientes con dolor merecen empatía, los médicos no deben suponer que la gabapentina es "un acercamiento eficaz para la mayoría de los síndromes de dolor o un sustituto de los opiáceos rutinariamente apropiado".

"A pesar de que los gabapentinoides ofrecen una alternativa que es potencialmente más segura que los opiáceos (y presumiblemente más efectiva en pacientes seleccionados), se requiere investigación adicional para definir más claramente su papel en el manejo del dolor", escriben.

**Denuncia de la Asociación Agentes de Propaganda Médica contra publicidad del medicamento** Ver en Boletín Fármacos: **Ética, Derecho y Ensayos Clínicos 21 (3), bajo Ética en Publicidad y Promoción**

José Charreau, Secretario Acción social

AAPM, 4 de junio de 2108

<https://mail.google.com/mail/u/1/#inbox/163cf2df9a4c8d62>

## Uso Apropiado de Medicamentos

### Investigaciones

#### Fármacos a evitar

*Therapeutics Letter*, Septiembre – Octubre 2017

Traducido por Juan Erviti

En dos números previos de *Therapeutics Letter* presentamos las perlas clínicas de *Prescrire International* [1,2]. *Prescrire* es uno de los pocos boletines que hay en el mundo que publican informes sobre medicamentos y que es completamente independiente de la influencia de la industria. En la portada de *Prescrire International* se puede leer: “Financiado por suscriptores. Sin publicidad, ayudas ni accionistas”. En el interior se puede leer la relación de un gran número de colaboradores, así como los procesos mediante los cuales se evitan los conflictos: los miembros de la plantilla editorial de *Prescrire* firman todos los años una declaración de ausencia de conflictos de interés, de acuerdo con la política de *Prescrire* de “No gracias...”.

En abril de 2017 *Prescrire* publicó su última actualización de los “Fármacos a evitar, actualización 2017” [3]. Esta actualización consiste en la evaluación de la relación beneficio-riesgo de los

fármacos en distintas indicaciones, en base a un procedimiento riguroso. En esta quinta revisión de fármacos a evitar se incluyen todos los medicamentos evaluados por *Prescrire* entre 2010 y 2017 que fueron autorizados en la Unión Europea. Se identificaron 91 fármacos que son más dañinos que beneficiosos. La versión completa del documento de 10 páginas está disponible de forma gratuita [4].

Las tablas que mostramos a continuación incluyen solo los fármacos de la lista de *Prescrire* que también están disponibles en Canadá. Estas tablas también incluyen las indicaciones de los medicamentos, un resumen de las razones por las que deberían evitarse y la sugerencia de cuál debería ser la mejor alternativa según *Prescrire*. Para mayor facilidad lectora, hemos dividido la lista en fármacos para la prevención (Cuadro 1) y para el tratamiento (Cuadro 2).

**Cuadro 1. Fármacos a evitar en la prescripción para la prevención**

Fármaco (Marca)	Indicación	Razones para evitarlo	Mejor(es) alternativa(s)
Aliskiren (Rasilez)	Hipertensión	No ha demostrado reducción de eventos cardiovasculares	Tiazidas, IECAs
Bezafibrato (Bezalip)	Hiperlipemia	No ha demostrado reducción de eventos cardiovasculares	gemfibrocilo
Fenofibrato (Lipidil)	Hiperlipemia	No ha demostrado reducción de eventos cardiovasculares	gemfibrocilo
Dronedarona (Multaq)	Antiarrítmico	Menos eficaz que la amiodarona	amiodarona
Ivabradina (Lancora)	Insuficiencia cardiaca	Toxicidad como infarto de miocardio y bradicardia grave; sin ventajas	betabloqueantes
Olmesartan (Olmotec)	Hipertensión	Posible enteropatía sprue-like	Otros ARAII
Gliptinas: alogliptina (Nesina), linagliptina (Trajenta), saxagliptina (Onglyza) sitagliptina (Januvia)	Diabetes tipo 2	Perfil de efectos adversos desfavorable, como anafilaxia y pancreatitis	Metformina, sulfonilureas
Gliflocinas: canagliflocina (Invokana), dapagliflocina (Forxiga)	Diabetes tipo 2	Efectos adversos como hipotensión e infecciones genitales	Metformina, sulfonilureas
Pioglitazona (Actos)	Diabetes tipo 2	Efectos adversos como insuficiencia cardiaca y fracturas óseas	Metformina, sulfonilureas
Orlistat (Xenical)	Pérdida de peso	Falta de eficacia a largo plazo; efectos adversos graves como diarrea severa y desnutrición	Dieta y ejercicio
Denosumab (Prolia)	Osteoporosis	Eficacia modesta; efectos adversos desproporcionados como dolor de espalda e infecciones graves	Ejercicios de carga de peso

**Cuadro 2. Fármacos a evitar en la prescripción para el tratamiento**

<b>Fármaco (Marca)</b>	<b>Indicación</b>	<b>Razones para evitarlo</b>	<b>Mejor(es) alternativa(s)</b>
Dompedidona	Vómitos hipomotilidad gastrointestinal	Arritmia cardíaca	Metoclopramida
Prucaloprida (Resotran)	Estreñimiento crónico idiopático	Perfil de efectos adversos mal descrito	Otros laxantes
Moxifloxacino	Infecciones bacterianas	Toxicidad grave como alteraciones cardíacas y hepáticas	Ciprofloxacino, ofloxacino
Donepezilo (Aricept), Galantamina (Reminyl), Rivastigmina (Exelon), Memantina	Alzheimer y otras demencias	Eficacia mínima; efectos adversos desproporcionados como vómitos severos y síncope	Apoyo de cuidadores y familia
Alemtuzumab (Lemtrada), Natalizumab (Tysabri), Teriflunomida (Aubagio)	Esclerosis múltiple	Efectos adversos desproporcionados como daño hepático e infecciones	Interferón beta
Olaparib (Lynparza)	Cáncer de ovario avanzado	No ha demostrado aumento de la supervivencia; efectos adversos graves	Cuidados paliativos
Trabectedin (Yondelis)	Cáncer de ovario, sarcoma de tejidos blandos	Sin eficacia tangible; efectos adversos graves como diarrea y daño hepático	Cuidados paliativos
Duloxetina (Cymbalta)	Depresión	Riesgo inaceptable de toxicidad cardíaca y hepática	Otros antidepresivos
Citalopram (Celexa), Escitalopram (Cipralax)	Depresión	Riesgo de prolongación del intervalo QT	Otros antidepresivos
Venlafaxina (Effexor)	Depresión	Riesgo de alteraciones cardíacas	Otros antidepresivos
Bupropion (Zyban)	Abandono del tabaquismo	Riesgo de alteraciones neuropsiquiátricas	Nicotina
Descongestionantes nasales: pseudoefedrina, nafazolina, fenilefrina	Rinitis alérgica o viral	Alteraciones cardiovasculares graves	tratamiento conservador
Omalizumab (Xolair), Mepolizumab (Nucala)	Asma grave, urticaria idiopática crónica	Efectos adversos desproporcionados	Corticoides
Nintedanib (Ofev)	Fibrosis pulmonar idiopática	Sin beneficio en supervivencia; daño hepático grave y tromboembolismo	Tratamiento sintomático
AINEs: Celecoxib (Celebrex), Diclofenaco (Voltaren), Ketoprofeno, Piroxicam	Inflamación y dolor	Efectos adversos inaceptables como infarto de miocardio y reacciones cutáneas	Paracetamol, ibuprofeno, naproxeno (a la dosis mínima eficaz y el menor tiempo posible)
Glucosamina	Artrosis	Ineficaz; reacciones alérgicas raras	Ejercicios adecuados
Capsaicina tópica	Dolor	Eficacia limitada; irritación y quemazón	Otros analgésicos
Metocarbamol (Robaxin)	Relajante muscular	Eficacia no demostrada; efectos adversos gastrointestinales y cutáneos	paracetamol
Quinina	Calambres musculares	Escasa eficacia; riesgo de efectos adversos amenazantes para la vida	Estiramientos regulares

**Conclusiones de Prescribir**

• “Hay 91 fármacos autorizados que son más peligrosos que beneficiosos”.

• “Esta revisión muestra la relación de fármacos que tienen una relación beneficio-riesgo desfavorable en todas sus indicaciones autorizadas. En otras palabras, fármacos que deberían retirarse del mercado debido a su toxicidad”.

Desde la perspectiva de Canadá, la buena noticia es que 44 (48%) de los 91 fármacos a evitar que están disponibles en Europa no están autorizados en Canadá.

## Referencias

1. Therapeutics Initiative. Clinical pearls from Prescribe. Therapeutics Letter. 2006 (Oct-Dec); 60:1-2.
2. Therapeutics Initiative. Clinical pearls from Prescribe. Therapeutics Letter. 2012 (Jan-Mar); 85:1-2.
3. Prescribe Editorial Staff. Drugs to avoid: 2017 update. Prescribe Int 2017; 26 (181):108-111.
4. Prescribe Editorial Staff. Towards better patient care. Drugs to avoid in 2017. Rev Prescribe 2017; 37 (400): 137-148.

### Prescripción para personas mayores frágiles (*Prescribing for frail older people*)

Hilmer SN, Gnjidic D

*Australian Prescriber*, 2017;40:174-83 DOI: 10.18773/austprescr.2017.055

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/prescribing-for-frail-older-people>

Traducido por Salud y Fármacos

## Resumen

La fragilidad se asocia con más posibilidades de estar expuestos a la polifarmacia y a medicamentos con efectos anticolinérgicos y sedantes, que pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas, incluyendo caídas.

Las personas frágiles experimentan más eventos adversos y de mayor gravedad debido a los medicamentos que utilizan y a posibles cambios en su farmacocinética y farmacodinamia.

En estos pacientes hay que monitorizar y revisar las prescripciones constantemente, teniendo en cuenta el impacto de cada medicamento, así como la carga general de medicamentos, las comorbilidades, la función y los objetivos del tratamiento.

## Introducción

La fragilidad es un síndrome multifactorial asociado con deterioro funcional y mayor susceptibilidad a enfermedades, discapacidad y mortalidad, y puede ocurrir a cualquier edad. La definición clínica describe la fragilidad como "un estado de vulnerabilidad a la resolución deficiente de la homeostasis post estrés y se debe a la acumulación del deterioro de múltiples sistemas fisiológicos a lo largo de la vida" [1].

Aunque en la actualidad no existe una forma universal de identificar a pacientes con fragilidad en la práctica clínica, los dos enfoques que más se utilizan en la investigación son [1]:

- el modelo de fenotipo – la fragilidad definida como la presencia de al menos tres criterios que incluyen agotamiento, debilidad, pérdida de peso involuntaria, marcha lenta, baja actividad física;
- índices de fragilidad: acumulación de déficits médicos, funcionales o sociales.

La prevalencia de la fragilidad en estudios con adultos mayores que viven en la comunidad, definida mediante los criterios de fenotipo, es de 9,9%. La fragilidad aumenta con la edad: el 15,7% de los adultos de 80-84 años se identificaron como frágiles en comparación con el 26,1% de los mayores de 85 años y más [2]. En Australia, la fragilidad es muy frecuente entre los pacientes geriátricos agudos (aproximadamente 90%) [3] y en residentes en asilos de ancianos (aproximadamente 40%, dependiendo del país estudiado y escala utilizada) [4]. La fragilidad es un estado dinámico y las personas pueden entrar y salir de él.

## Uso de medicamentos en personas frágiles

No hay guías para orientar en lo que se consideraría una prescripción adecuada en adultos mayores frágiles. Esta población tiende a recibir más medicamentos que los adultos mayores robustos. Entre los hombres mayores que viven en la comunidad, el 64,7% de los hombres frágiles estaba polimedocado ( $\geq 5$  fármacos) en comparación con el 27,2% de los hombres robustos [5]. Usando el índice de carga de medicamentos (Drug Burden Index), que en personas mayores se asocia a deterioro funcional, se documentó que el 45,5% de los hombres frágiles estaban expuestos a anticolinérgicos y a sedantes en comparación con el 20,1% de los hombres robustos. Es menos probable que los hombres frágiles utilicen fármacos preventivos, como las estatinas, que los hombres robustos (7,6% frente a 10,4%) [6].

En la atención aguda, en general, los pacientes frágiles utilizan un número de medicamentos significativamente mayor que los otros pacientes (frágiles  $9,8 \pm 4,3$  versus robustos  $4,4 \pm 3,3$ ) y más medicamentos que aumentan el riesgo de caídas (frágiles  $3,4 \pm 2,2$  versus robustos  $1,6 \pm 1,5$ ) [7]. Se observó lo mismo en una muestra nacional de pacientes hospitalizados: los pacientes polimedocados e hiperpolicodados ( $\geq 10$  fármacos) tuvieron índices de fragilidad más altos [8].

Hay poca información sobre el impacto de la fragilidad en la disponibilidad y en los efectos de los medicamentos. Los modelos de fragilidad en animales recién están comenzando a emerger, lo que puede arrojar algo de luz sobre el impacto de la fragilidad en la farmacocinética y la farmacodinamia [9].

En los ensayos se utilizan diferentes definiciones de fragilidad, lo que dificulta el uso de la limitada evidencia existente sobre la farmacología clínica de la fragilidad. Por ejemplo, muchos estudios utilizan la residencia en un asilo de ancianos como sustituto de fragilidad, aunque cuando se aplican medidas objetivas no todos los residentes en hogares de ancianos son frágiles. Además, los estudios a menudo tienen poco poder por la dificultad de reclutar y tomar muestras de personas mayores frágiles, y porque esta población tiene una mayor variabilidad interindividual.

Los cambios fisiológicos asociados a la fragilidad pueden afectar la farmacocinética y la farmacodinamia. Estos cambios se describen en el Cuadro 1, junto con la evidencia disponible [7,10-17].

**Cuadro 1 - Impacto de la fragilidad en la farmacocinética y la farmacodinamia**

Farmacología	Cambios fisiológicos con la fragilidad	Posible impacto en la fragilidad	Comparación de datos entre la población adulta frágil y la robusta
<b>Absorción</b>	Motilidad gástrica disminuida y metabolismo hepático reducido	Retraso en la absorción y menor biodisponibilidad de los medicamentos administrados por vía oral	
<b>Distribución</b>	Sarcopenia y adiposidad relativa  Albuminemia baja	Volumen de distribución reducido para los medicamentos hidrosolubles y aumentado para los liposolubles  Disminución de la unión medicamentos ácidos a las proteínas	El volumen de distribución de la gentamicina se reduce significativamente con la fragilidad*[10]
<b>Metabolismo</b>	Reducción del volumen hepático y del flujo sanguíneo	Efectos inconsistentes en la Fase I de aclaramiento  Reducción de la Fase II de aclaramiento	La fragilidad no tiene efecto independiente en la prueba de aliento con eritromicina (medidas CYP3A4 y P-glicoproteína)* [11]  Con la fragilidad se reduce la actividad de esterasa de aspirina en plasma, pero no en hígado  Con la fragilidad se reduce el aclaramiento del paracetamol [14]
<b>Excreción</b>	Tasa de filtración glomerular reducida	Reducción del aclaramiento renal del medicamento	Con la fragilidad se reduce el aclaramiento de la gentamicina* [10,15]
<b>Farmacodinamia</b>	Baja la resistencia a los estresantes externos  Si hay inflamación crónica, la función de los receptores podría verse reducida	Efecto exagerado o reducido de los medicamentos	Aumento de la sedación con metoclopramida [16]  Aumenta el riesgo de caídas con el consumo de medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central y cardiovascular* [7]  La fragilidad podría reducir la respuesta de la agregación plaquetaria a la aspirina* [17]

\*el estudio utilizó una medida objetiva de fragilidad  
CYP citocromo P450

### Mayor riesgo de efectos adversos

Las personas frágiles son más propensas a experimentar eventos adversos a los medicamentos debido a sus patrones de consumo de medicamentos y, posiblemente, a los cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia. También son más susceptibles a las reacciones adversas a los medicamentos porque su capacidad de resistencia es menor. Los que tienen una puntuación más alta en el índice de fragilidad tienen el doble de probabilidades de que se les recete al menos un medicamento potencialmente inapropiado. También son más propensos a experimentar una reacción farmacológica adversa en comparación con aquellos que están por debajo del umbral de fragilidad [18].

La evidencia reciente sugiere que el aumento de la medicación se asocia con la transición del estado pre-frágil a frágil y

posteriormente a la muerte. Cada fármaco adicional se asoció a un aumento del 22% en el riesgo de muerte de los hombres que se definieron inicialmente como robustos [19]. Estudios farmacoepidemiológicos no han encontrado asociaciones significativas entre clases específicas de fármacos, como inhibidores de la ECA [20] o estatinas [21], y la incidencia de fragilidad.

### Resultados de ensayos clínicos

Los resultados de los ensayos en la población general no necesariamente se pueden extrapolar a la población frágil. Los estudios sobre el impacto de la fragilidad en el efecto de los medicamentos muestran resultados variables (ver Cuadro 2) [6-8,22-25]. Los estudios observacionales destacan los efectos de la polifarmacia, el uso de medicamentos que aumentan el riesgo de caídas y los medicamentos que las guías recomiendan para la

prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares. Sugieren que entre las las personas mayores que consumen medicamentos, las personas frágiles son más susceptibles que las robustas a los efectos adversos, como las caídas, la institucionalización y la muerte.

También hay análisis secundarios de ensayos controlados con asignación aleatoria que examinan el impacto de la fragilidad en los diferentes efectos del tratamiento. Estos sugieren que, en el caso del tratamiento antihipertensivo, los participantes frágiles podrían lograr reducciones similares a las de los participantes no frágiles en los resultados cardiovasculares y en la mortalidad.

El debate reciente se ha centrado en si se debe considerar la fragilidad cuando se prescriben antihipertensivos a adultos mayores. El ensayo de hipertensión en el anciano (HYVET) sugiere que la terapia antihipertensiva aporta beneficios independientemente del estado de fragilidad [25]. En el ensayo de intervención para controlar la presión arterial sistólica (SPRINT) en adultos de 75 años o más, se documentó que tratar hasta obtener una presión arterial sistólica inferior a 120 mmHg en comparación con menos de 140 mmHg resultó en tasas significativamente inferiores de eventos cardiovasculares graves, mortales y no mortales, y de mortalidad por todas las causas [24]. La fragilidad no pareció modificar esta relación, aunque no se pudo evaluar por el tamaño del ensayo.

**Cuadro 2 – Efecto de la medicación en personas mayores estratificadas por estado de fragilidad**

Estudio	Participantes (número, edad media)	Definición de fragilidad	Resultados
Peeters et al. 2016* [22]	Mujeres que viven en la comunidad con cardiopatía isquémica y usan al menos un medicamento recomendado por la guía (n = 885, 82,7 años)	Escala de fragilidad, por ejemplo, al menos 3 de estos síntomas: >5% de pérdida de peso en tres años Fatiga Dificultad para subir escaleras Dificultad para andar 100 m Tener $\geq$ 5 problemas crónicos	La adherencia a la terapia óptima se asocia con un mayor riesgo de caídas sin mejora significativa de la salud cardiovascular
Gnjidic et al. 2015* [23]	Hombres con cardiopatía isquémica que viven en la comunidad (n = 462, 78 años)	Presencia de síndromes geriátricos, incluyendo la fragilidad (definida mediante el uso de fenotipo de fragilidad modificado)	Terapia óptima asociada a un menor riesgo de institucionalización y mortalidad, estratificada según la presencia de síndromes geriátricos, incluyendo la fragilidad
Gnjidic et al. 2013* [6]	Hombres que viven en la comunidad (n = 1665, 76,9 años)	Fenotipo de fragilidad modificado	Los hombres frágiles tienen más probabilidades de ser institucionalizados o de morir que los robustos, independientemente del uso de estatinas
Poudel et al. 2016* [8]	Pacientes hospitalizados (n=1418, 81 años)	Índice de fragilidad	El riesgo de un resultado combinado adverso es mayor en pacientes frágiles polimedicados que en pacientes robustos polimedicados
Bennett et al. 2014* [7]	Pacientes hospitalizados con caídas (n = 204, 80,5 años)	Reporta la escala de fragilidad de Edmonton	El riesgo de caídas recurrentes aumentó en pacientes frágiles que toman 1,5 FRID y en pacientes robustos que toman 2,5 FRID
Williamson et al. 2016 (SPRINT trial)† [24]	Adultos que viven en la comunidad con hipertensión y sin diabetes (n = 2510, 79,9 años)	Índice de fragilidad	Los efectos del tratamiento intensivo de la presión arterial versus el estándar no se ven significativamente modificados por el estado de fragilidad
Warwick et al. 2015 (HYVET trial)† [25]	Adultos con hipertensión que viven en la comunidad (n = 2656, indapamida $\pm$ grupo de perindopril: 83,6 $\pm$ 3,2 años, grupo de placebo: 83,4 años)	Índice de fragilidad	El tratamiento antihipertensivo redujo el riesgo de accidente cerebrovascular, mortalidad por cualquier causa o por evento cardiovascular en pacientes frágiles y robustos

\* estudio observacional

† ensayo clínico

FRIDs (medicamentos que aumentan el riesgo de caída): se refiere a todos los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central o el sistema cardiovascular (por ejemplo, pastillas para dormir)

SPRINT= Ensayo de intervención para la presión arterial sistólica

HYVET= Ensayo de hipertensión en personas muy ancianas

### Interacciones con medicamentos

La prevalencia de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes es mayor en pacientes frágiles que en pacientes robustos. Nuestros estudios en un hospital de referencia de tercer nivel identificaron más interacciones potenciales en pacientes frágiles que en pacientes robustos (35% frente a 5%) [7]. Hubo interacciones clínicamente relevantes con las estatinas en el 9,5% de los pacientes mayores frágiles frente al 6,8% de los pacientes mayores robustos [26].

### La deprescripción

La deprescripción se define como la retirada de un medicamento inadecuado, supervisada por un profesional sanitario, con el objetivo de gestionar la polifarmacia y mejorar los resultados [27,28].

Recientemente, en vista de la limitada evidencia de que los medicamentos aporten beneficios a las personas mayores frágiles y la fuerte evidencia observacional de aumento de riesgo de sufrir eventos adversos a los medicamentos y de mayor gravedad, se han realizado ensayos de deprescripción en personas mayores frágiles. En un estudio realizado en Australia Occidental de personas que viven en residencias de ancianos, las revisiones individualizadas de medicamentos redujeron significativamente la cantidad de medicamentos de consumo regular en  $2,0 \pm 0,9$  (intervalo de confianza del 95% 0,08-3,8,  $p = 0,04$ ) en comparación con el grupo control, sin cambios significativos en los resultados clínicos [29].

Se acaban de publicar los criterios irlandeses, consensuados, sobre los fármacos que posiblemente son inapropiados para pacientes ancianos frágiles con esperanza de vida limitada [30]. El conocido como 'STOPPFrail' (Herramienta para analizar las prescripciones a personas mayores frágiles con esperanza de vida limitada) sugiere que se deprescriba cualquier medicamento que no tenga una indicación clínica clara o cuando la adherencia sea deficiente, e incluye recomendaciones específicas para 25 clases de medicamentos e indicaciones.

### Para adaptar el tratamiento a las personas mayores frágiles

Al prescribir a personas mayores, utilizando los seis pasos de la Guía de Buena Prescripción de la Organización Mundial de la Salud, se debe tener en cuenta el estado de fragilidad [31]. Los medicamentos para problemas crónicos deben revisarse con frecuencia para evaluar si proporcionan beneficio neto o daño neto. En las personas frágiles, los objetivos del tratamiento cambian con frecuencia, y los cambios deben inducir e informar la reevaluación de las recetas del paciente. Entre las oportunidades para reevaluar los objetivos y el tratamiento con los pacientes y sus familias se incluyen el ingreso al hospital por un proceso agudo, el ingreso a un asilo de ancianos, y el deterioro funcional o una enfermedad terminal como la fase terminal de la demencia.

**Paso 1: defina el problema del paciente.** Llegar a un diagnóstico en personas mayores frágiles puede ser difícil, ya que a menudo sufren síndromes geriátricos multifactoriales no específicos, como caídas, deterioro cognitivo e incontinencia. Su presentación también puede verse afectada porque estos pacientes tienen una respuesta reducida a estresantes externos, por ejemplo, en caso de infección pueden no desarrollar fiebre o puede no aumentar el recuento de glóbulos blancos. La fragilidad

también puede afectar las decisiones clínicas para realizar investigaciones. Es importante considerar si el cuadro del paciente es atribuible a un evento farmacológico adverso, ya que estos con la causa de síndrome geriátrico más fácil revertir. Además, la falta de reconocimiento de un evento adverso podría provocar inadvertidamente una cascada de prescripción [32].

**Paso 2: especifique el objetivo terapéutico.** El objetivo terapéutico se refiere al efecto farmacodinámico que se quiere lograr con el fármaco. Las personas mayores frágiles rara vez participan en ensayos clínicos, por lo que existe poca evidencia para respaldar la eficacia y seguridad de la mayoría de los tratamientos para estos pacientes. A menudo, los datos observacionales o el análisis secundario de los datos de ensayos clínicos pueden utilizarse para informar decisiones terapéuticas (ver Cuadro 2). Por ejemplo, en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular, los datos observacionales sugieren que la terapia médica óptima (aspirina, inhibidor de la ECA, bloqueador beta y estatinas) reducen el riesgo de institucionalización y de mortalidad de forma similar en hombres mayores con y sin síndromes geriátrico, incluyendo la fragilidad [23]. También hay evidencia creciente de análisis de subgrupos sobre el impacto de la polifarmacia en la seguridad y eficacia de los medicamentos para estados patológicos específicos [33].

**Paso 3: verificar si el tratamiento es adecuado para el paciente.** En personas con múltiples morbilidades y discapacidades, se debe considerar el beneficio del medicamento teniendo en cuenta las otras afecciones del paciente, los otros medicamentos (y las posibles interacciones medicamentosas) y los objetivos terapéuticos globales (objetivos de la atención). Es esencial hacer una revisión completa de los medicamentos que está tomando el paciente antes de prescribir un nuevo medicamento. Por ejemplo, el análisis de subgrupos de los datos de los ensayos controlados sugiere que el control intensivo de la presión arterial en las personas mayores frágiles puede reducir el riesgo de eventos cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares y la mortalidad [25]. Sin embargo, para algunos pacientes ancianos frágiles estos resultados pueden no ser tan prioritarios como la reducción del riesgo de caída, que puede aumentar con los antihipertensivos.

**Paso 4: comience el tratamiento.** Discuta la decisión terapéutica con el paciente y sus cuidadores. Ajuste la dosis para tener en cuenta los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que se asocian con la fragilidad (consulte el Cuadro 1). Use formulaciones que simplifiquen la administración. Por ejemplo, use formulaciones de liberación lenta, una vez al día, si el paciente puede tragarlas.

**Paso 5: Proporcione información, instrucciones y advertencias.** Es importante proporcionar información verbal clara y por escrito al paciente, a sus cuidadores y a otros proveedores de atención médica, incluyendo los especialistas. Tener una lista actualizada de los medicamentos también es importante. El seguimiento es importante para garantizar que el plan para el paciente se ha comunicado y se está implementando. Las advertencias deben incluir los eventos adversos que se observan comúnmente en personas mayores frágiles, que pueden no ser prominentes en la información estándar sobre el consumo de medicamentos, como los riesgos de caídas, confusión, incontinencia y polifarmacia.

**Paso 6: monitorear (interrumpir) el tratamiento.** El tratamiento puede interrumpirse cuando se soluciona el problema. En personas mayores frágiles, "resolver" problemas agudos con medicamentos puede implicar completar un ciclo de antimicrobianos para una infección o de analgésicos para el dolor agudo. Si el tratamiento para un problema agudo o crónico no es efectivo, seguro o conveniente, debe revisarse de nuevo, utilizando estos seis pasos.

Si se toma la decisión de suspender un medicamento, es importante verificar si puede suspenderse repentinamente o si hay que hacerlo gradualmente [34]. Cuando se interrumpe el tratamiento es importante monitorear los resultados. Estos pueden incluir eventos adversos por abstinencia de medicamentos, pero la mayoría de las veces no hay cambios o los efectos adversos se resuelven rápidamente.

### Conclusión

Las personas mayores frágiles son los principales usuarios de medicamentos, a pesar de la escasez de evidencia sobre su farmacocinética y farmacodinamia, y la disminución de la resistencia a los eventos adversos farmacológicos en esa población. Al prescribir, es esencial tener en cuenta los objetivos del tratamiento, la función, las comorbilidades y la carga general de medicación del paciente. Revise con frecuencia todos los medicamentos que consumen los pacientes ancianos frágiles para asegurarse de que reciben un beneficio neto. Los ensayos clínicos (incluyendo los ensayos de depresión) y los estudios observacionales están comenzando a incluir medidas objetivas sobre la fragilidad de los participantes. Esto ayudará a los prescriptores a evaluar cómo, en la práctica clínica, los hallazgos se aplican a los pacientes mayores frágiles y robustos.

### Referencias

1. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752-62.
2. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1487-92.
3. Basic D, Shanley C. Frailty in an older inpatient population: using the clinical frailty scale to predict patient outcomes. *J Aging Health* 2015;27:670-85.
4. Kojima G. Prevalence of frailty in nursing homes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:940-5.
5. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Cumming RG, Handelsman DJ, et al. High risk prescribing and incidence of frailty among older community-dwelling men. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:521-8. Available from: <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.258>
6. Gnjjidic D, Le Couteur DG, Blyth FM, Trivison T, Rogers K, Naganathan V, et al. Statin use and clinical outcomes in older men: a prospective population-based study. *BMJ Open* 2013;3:e002333 Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002333>
7. Bennett A, Gnjjidic D, Gillett M, Carroll P, Matthews S, Johnell K, et al. Prevalence and impact of fall-risk-increasing drugs, polypharmacy, and drug-drug interactions in robust versus frail hospitalised falls patients: A Prospective Cohort Study. *Drugs Aging* 2014;31:225-32.
8. Poudel A, Peel NM, Nissen LM, Mitchell CA, Gray LC, Hubbard RE. Adverse outcomes in relation to polypharmacy in robust and frail older hospital patients. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:767 e9-e13

9. Kane AE, Mitchell SJ, Mach J, Huizer-Pajkos A, McKenzie C, Jones B, et al. Acetaminophen hepatotoxicity in mice: Effect of age, frailty and exposure type. *Exp Gerontol* 2016;73:95-106.
10. Hilmer SN, Tran K, Rubie P, Wright J, Gnjjidic D, Mitchell SJ, et al. Gentamicin pharmacokinetics in old age and frailty. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:224-31.
11. Schwartz JB. Erythromycin breath test results in elderly, very elderly, and frail elderly persons. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:440-8.
12. Williams FM, Wynne H, Woodhouse KW, Rawlins MD. Plasma aspirin esterase: the influence of old age and frailty. *Age Ageing* 1989;18:39-42.
13. Yelland C, Summerbell J, Nicholson E, Herd B, Wynne H, Woodhouse KW. The association of age with aspirin esterase activity in human liver. *Age Ageing* 1991;20:16-8.
14. Wynne HA, Cope LH, Herd B, Rawlins MD, James OF, Woodhouse KW. The association of age and frailty with paracetamol conjugation in man. *Age Ageing* 1990;19:419-24.
15. Johnston C, Hilmer SN, McLachlan AJ, Matthews ST, Carroll PR, Kirkpatrick CM. The impact of frailty on pharmacokinetics in older people: using gentamicin population pharmacokinetic modeling to investigate changes in renal drug clearance by glomerular filtration. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:549-55.
16. Wynne HA, Yelland C, Cope LH, Boddy A, Woodhouse KW, Bateman DN. The association of age and frailty with the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoclopramide. *Age Ageing* 1993;22:354-9.
17. Nguyen TN, Morel-Kopp MC, Cumming R, Ward C, Hilmer S. Effect of frailty and age on platelet aggregation and response to aspirin in older patients with atrial fibrillation: a pilot study. *Cardiol Ther* 2016;5:51-62.
18. Cullinan S, O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S. Use of a frailty index to identify potentially inappropriate prescribing and adverse drug reaction risks in older patients. *Age Ageing* 2016;45:115-20.
19. Jansen KM, Bell JS, Hilmer SN, Kirkpatrick CM, Iiomaki J, Le Couteur D, et al. Effects of changes in number of medications and drug burden index exposure on transitions between frailty states and death: The Concord Health and Ageing in Men Project Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:89-95.
20. Gray SL, LaCroix AZ, Aragaki AK, McDermott M, Cochrane BB, Kooperberg CL, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use and incident frailty in women aged 65 and older: prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:297-303. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02121.x>
21. LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Newman AB, Kooperberg CL, et al. Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older: prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:369-75. Available from: <https://doi.org/10.1093/gerona/63.4.369>
22. Peeters G, Tett SE, Hollingworth SA, Gnjjidic D, Hilmer SN, Dobson AJ, et al. Associations of guideline recommended medications for acute coronary syndromes with fall-related hospitalizations and cardiovascular events in older women with ischemic heart disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;72:259-65. Available from: <https://doi.org/10.1093/gerona/glw111>
23. Gnjjidic D, Bennett A, Le Couteur DG, Blyth FM, Cumming RG, Waite L, et al. Ischemic heart disease, prescription of optimal medical therapy and geriatric syndromes in community-dwelling older men: a population-based study. *Int J Cardiol* 2015;192:49-55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.045>
24. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged  $\geq 75$  years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673-82.

- Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7050>  
[10.1001/jama.2016.7050](https://doi.org/10.1001/jama.2016.7050)
25. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, Mitnitski A, Thijs L, Beckett N, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 2015;13:78 Available from: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0328-1> [10.1186/s12916-015-0328-1](https://doi.org/10.1186/s12916-015-0328-1)
  26. Thai M, Hilmer S, Pearson SA, Reeve E, Gnjjidic D. Prevalence of potential and clinically relevant statin-drug interactions in frail and robust older inpatients. *Drugs Aging* 2015;32:849-56. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0302-9> [10.1007/s40266-015-0302-9](https://doi.org/10.1007/s40266-015-0302-9)
  27. Reeve E, Gnjjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:1254-68. Available from: <https://doi.org/10.1111/bcp.12732> [10.1111/bcp.12732](https://doi.org/10.1111/bcp.12732)
  28. Le Couteur D, Gnjjidic D, McLachlan A. Deprescribing. *Aust Prescr* 2011;34:182-5. Available from: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2011.095>  
[10.18773/austprescr.2011.095](https://doi.org/10.18773/austprescr.2011.095)
  29. Potter K, Flicker L, Page A, Etherton-Ber C. Deprescribing in frail older people: a randomised controlled trial. *PLoS One* 2016;11:e0149984 Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149984>  
[10.1371/journal.pone.0149984](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149984)
  30. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C. O'Mahony. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail Adults with Limited Life Expectancy): consensus validation. *Age Ageing* 2017 Jan 23 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx005>
  31. de Vries TP, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guide to good prescribing: a practical manual. Geneva: World Health Organization; 1994.
  32. Kalisch LM, Caughey GE, Roughead EE, Gilbert AL. The prescribing cascade. *Aust Prescr* 2011;34:162-6. Available from: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2011.084>  
[10.18773/austprescr.2011.084](https://doi.org/10.18773/austprescr.2011.084)
  33. Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, Thomas L, Lopes RD, Washam JB, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ* 2016;353:i2868 Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.i2868>  
[10.1136/bmj.i2868](https://doi.org/10.1136/bmj.i2868)
  34. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015;175:827-34. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0324>  
[10.1001/jamainternmed.2015.0324](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0324)

### ¿Tendré que tomar estos medicamentos el resto de mi vida? (*Will I need to take these medications for the rest of my life?*)

SMarder SR, Zito MF

*World Psychiatry*, 2018; 17(2):165-66 - DOI:10.1002/wps.20519

Traducido por Salud y Fármacos

Correll et al [1] responden al creciente número de publicaciones que cuestionan el uso a largo plazo de antipsicóticos para tratar la esquizofrenia. Esta literatura reciente ha molestado a los médicos que con frecuencia prescriben antipsicóticos a largo plazo, y que pueden haber tenido sensación de certeza en la necesidad de la terapia.

Para abordar este problema, Correll et al caracterizan el balance riesgo-beneficio del tratamiento antipsicótico a largo plazo. Encuadran la evidencia existente sobre los resultados negativos asociados con el uso a largo plazo de antipsicóticos en el contexto de muchos otros beneficios (como en la mortalidad y la prevención de recaídas), y estratifican la literatura según el posible sesgo de cada método de investigación. En última instancia, ofrecen un análisis de los beneficios y los riesgos del tratamiento antipsicótico a largo plazo que favorece el tratamiento.

En este comentario, queremos aplicar estos principios en el trabajo con personas, especialmente con las que acaban de desarrollar esquizofrenia. Destacamos los desafíos que casi todos los médicos que manejen este trastorno tendrán que enfrentar.

En primer lugar, muchos, tal vez la mayoría de los pacientes de diagnóstico reciente interrumpirán su medicación en un momento u otro. Los estudios sobre el primer episodio informaron una tasa de incumplimiento de hasta del 37,1% [2] y otros estudios que incluyen períodos de observación más largos informan tasas aún más altas. Un estudio en Finlandia informó que, en su muestra, la no adherencia era de 58,4%, y se confirmó midiendo la concentración sérica [3].

En segundo lugar, la relación entre los médicos y los pacientes con esquizofrenia suele estar sesgada, el paciente suele sentir que está controlado por otros, especialmente por los prescriptores o miembros de la familia. Los pacientes aceptan el tratamiento para la mayoría de las enfermedades porque les hace sentir mejor o porque los protege de algo que desean evitar. Esto a menudo no es así en la esquizofrenia. En el caso de los pacientes jóvenes con la enfermedad, particularmente aquellos que entran en remisión estable después de un episodio psicótico, los enfoques psicoeducativos más apasionados para mejorar la adherencia podrían fracasar en inculcar la creencia de que necesitan seguir con su medicamento.

Además, casi todos los pacientes harán la pregunta "¿Tendré que tomar estos medicamentos por el resto de mi vida?" Solo hay una respuesta honesta a esta pregunta, que es "Probablemente, pero no puedo estar seguro". Muchas personas creen que serán los pacientes excepcionales quienes obtendrán buenos resultados con los medicamentos. Correll et al. citan que quizás entre el 4 y 30% de los pacientes estabilizados después de un episodio agudo pueden interrumpir los antipsicóticos sin riesgo de recaída. Agregan que, actualmente, no contamos con una estrategia clínicamente confiable de predecir qué pacientes tendrán esta respuesta negativa cuando se suspenden los antipsicóticos. Entonces, sigue existiendo un desafío: cómo ayudar a las personas con esquizofrenia de aparición reciente a tomar decisiones manteniendo un equilibrio óptimo entre el beneficio clínico y la autonomía personal.

Proponemos que, durante estos primeros años, un objetivo razonable es ayudar a los pacientes a hacerse cargo de su enfermedad y de su tratamiento. Al hacerlo, uno puede cambiar

la relación clínico-paciente, de una en que el paciente pueda sentirse controlado por el médico a una en que los dos colaboran. Se ha demostrado que una relación deficiente con un proveedor, y haberse sentido coaccionado, predicen actitudes negativas hacia el tratamiento de los que reciben antipsicóticos [4]. Hacemos hincapié en la importancia de cambiar esta relación.

Para muchos, una discusión de los beneficios y riesgos descritos por Correll et al., combinada con el recuerdo de una dolorosa experiencia psicótica, serán suficientes. Otros todavía pueden ser escépticos sobre su necesidad de tomar medicamentos a largo plazo. Los prescriptores deben enfatizar la importancia de tomar los medicamentos durante los primeros uno o dos años y los riesgos potenciales de su interrupción, que incluyen altas tasas de recaída [1,5]. Sin embargo, si el paciente se compromete a suspender la medicación, estamos de acuerdo con la recomendación [5] de que en una población determinada se pueda intentar reducir la dosis, incluyendo la posible interrupción del tratamiento, bajo supervisión médica e intervenciones psicosociales concurrentes. Los médicos, si sienten un mayor riesgo de recaída, pueden optar por realizar un programa de reducción de dosis más largo y más suave.

La reducción de dosis se puede caracterizar como una oportunidad de aprendizaje para el beneficio tanto del paciente como del prescriptor. Puede arrojar datos importantes sobre la capacidad del paciente para tolerar una dosis menor de medicación antipsicótica, o de estar sin tratamiento, durante un período de tiempo. Aunque este enfoque conlleva riesgos claros, estudios anteriores [6] encontraron que la monitorización cuidadosa de los pacientes para detectar síntomas prodrómicos puede reducir sustancialmente el riesgo de recaída psicótica grave.

Hay, por supuesto, factores que pueden predecir cuales serán los intentos de interrupción más exitosos. En una revisión reciente [5], se enumeraron varios de estos factores: no tener el diagnóstico de esquizofrenia, mejor funcionamiento social y laboral premórbido, buen apoyo social, menor duración de la enfermedad y menor duración de la psicosis no tratada. Estos factores pueden ayudar a identificar a los mejores candidatos para la interrupción. El tiempo, también es un componente importante, ya que parece que los pacientes que logran estar en remisión durante tres meses en los primeros dos años de enfermedad tienen un mejor pronóstico clínico [7].

Algunos piensan que este mejor pronóstico indica una mayor probabilidad de tolerar la reducción de la dosis y la interrupción del tratamiento [5].

Apoyamos las conclusiones esbozadas en el trabajo de Correll et al, y creemos que la literatura actual socava la certeza clínica del uso de medicamentos antipsicóticos en el tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia. Aunque no hay certeza, el tratamiento antipsicótico a largo plazo es muy frecuente en las personas con esquizofrenia. Alentamos aumentar la curiosidad acerca de la posibilidad de reducir la dosis e interrumpir el tratamiento en los pacientes apropiados.

Esta mentalidad abierta fortalecerá el vínculo terapéutico entre el proveedor y el paciente, y podría aportar mejores resultados clínicos. En su libro *The Center Can not Hold* [8], E.R. Saks, profesora en la Facultad de Derecho de Gould en la Universidad del Sur de California, describe cómo experimentar una sensación diferente a la realidad, con y sin medicamentos, fue una revelación que la llevó a aceptar que tenía una enfermedad mental. Observó que cuanto más aceptaba su enfermedad, menos se sentía definida por la misma.

Stephen R. Marder y Michael F. Zito, Centro de Investigación, Educación y Clínica de Enfermedades Mentales de Desert Pacific, Instituto Semel de Neurociencia de la UCLA, Los Ángeles, California, EE. UU.

#### Referencias

1. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. *World Psychiatry* 2018;17:149-60.
2. Perkins DO, Gu H, Weiden PJ et al. *J Clin Psychiatry* 2008;69:106-13.
3. Jonsdottir HCB, Opjordsmoen S, Birkenaes AB et al. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:169-75.
4. Day JC, Bentall RP, Roberts C et al. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:717-24.
5. Alvarez-Jimenez M, O'Donoghue B, Thompson A et al. *CNS Drugs* 2016;30:357-68.
6. Marder SR, Wirshing WC, Van Putten T et al. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:280-7.
7. Cassidy CM, Norman R, Manchanda R et al. *Schizophr Bull* 2010;36:1001-8.
8. Saks ER. *The center cannot hold: my journey through madness*. New York: Hyperion, 2007.

### ¿Hay evidencia convincente para cambiar las pautas de tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia?

*(Is there compelling evidence that schizophrenia long-term treatment guidelines should be changed?)*

Stefan Leucht

*World Psychiatry*, 2018; 17(2):166-67

<https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/39/5/962/1926273>

Traducido por Salud y Fármacos

Los psiquiatras han intentado durante décadas detener el fenómeno de la "puerta giratoria", consistente en que los pacientes esquizofrénicos interrumpen su tratamiento antipsicótico, recaen y deben ser tratados de nuevo, lo que a menudo ocasiona rehospitalizaciones largas con peores resultados que en el episodio anterior. Nuevos hallazgos sobre el resultado a largo plazo del tratamiento de la esquizofrenia [1], la posible pérdida de volumen cerebral [2], la súper sensibilidad

dopaminérgica de los antipsicóticos [3] y un estudio sobre "interrupción guiada" durante el primer episodio [4] cuestionan la utilidad de estos intentos.

K. Popper diría que hay avance científico si la nueva evidencia desafía el conocimiento existente. La pregunta, sin embargo, es si la nueva evidencia es lo suficientemente convincente como para justificar cambios importantes en las pautas de tratamiento. El

problema es complejo, porque hay que evaluar conjuntamente varias líneas de evidencia diferentes. En resumen, mi comprensión actual de esta literatura es la siguiente.

Estudios recientes han demostrado que, a largo plazo, la esquizofrenia no siempre es crónica [1]. Este hallazgo no es nuevo, ya que los estudios de seguimiento clásicos, algunos de la era previa a los antipsicóticos, informaron que una proporción sustancial de pacientes están bastante bien después de años o décadas (véase, por ejemplo, Ciompi [5]). Estos hallazgos no han atraído suficiente atención. Son muy buena noticia porque, en mi opinión, un papel importante del médico es dar esperanza.

Nuestra percepción clínica puede estar sesgada, porque generalmente vemos pacientes con resultados mediocres o malos. Los que tienen resultados buenos pueden no regresar a la clínica y desaparecer del sistema. Además, varios otros estudios han encontrado que aproximadamente el 20% de los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia no tendrán un segundo, lo que implica que cada quinto paciente recibe tratamiento a largo plazo innecesariamente, pero desafortunadamente no podemos predecir con anticipación quiénes son estos pacientes.

La literatura sobre el resultado a largo plazo de la esquizofrenia es, sin embargo, extremadamente heterogénea y difícil de interpretar, en particular porque se utilizan diferentes definiciones de resultados y poblaciones de pacientes, limitando su comparabilidad. Pero, de acuerdo con una revisión metodológicamente sólida de los estudios de seguimiento, a largo plazo solo el 13,5% de los pacientes se recuperan [6]. La mayoría de los estudios de registros nacionales demuestran que la mortalidad de pacientes con esquizofrenia no tratada es más alta que la de aquellos que reciben antipsicóticos [7].

A largo plazo, los múltiples efectos secundarios de los antipsicóticos probablemente contribuyan al exceso de mortalidad entre los esquizofrénicos, pero deben suspenderse contra el suicidio y el descuido personal cuando los pacientes están en fase psicótica. Actualmente hay antipsicóticos comparativamente benignos (por ejemplo, agonistas parciales de la dopamina) y muchos efectos secundarios dependen de la dosis.

Me preocupa la posible pérdida de volumen cerebral asociada con los antipsicóticos. Como no soy un investigador de imágenes cerebrales, es difícil para mí entender si la magnitud de la pérdida de volumen cerebral es relevante, y cuál es la contribución relativa del avance de la enfermedad y del tratamiento antipsicótico a esta pérdida. Un estudio cuestionó su relevancia clínica, porque la cognición de los pacientes tratados fue mejor que la de los pacientes no tratados, a pesar de que en el primer grupo había una mayor pérdida de volumen cerebral [8].

En la década de los 1970s se formuló la teoría de que los fármacos antipsicóticos pueden ocasionar super sensibilidad a la dopamina [3], y hay pruebas importantes de estudios en animales que respaldan este punto de vista. En un metanálisis exhaustivo [9] abordamos este tema desde varios ángulos, pero no encontramos pruebas para corroborar estos efectos en los pacientes. Creo que estos efectos son reales, pero dado el gran tamaño del efecto de los antipsicóticos en la prevención de recaídas en comparación con el placebo [9], no explican toda la

superioridad de los antipsicóticos sobre el placebo. Hay pacientes que los necesitan continuamente para suprimir los síntomas.

Wunderink et al [4] encontraron que, a los siete años, el nivel funcional era mejor en los pacientes en que, tras su primer episodio, se había intentado el retiro gradual y la reducción de la dosis de antipsicóticos. Debe enfatizarse que eran pacientes en remisión de su primer episodio (los resultados no se aplican a pacientes crónicos; no todos los pacientes remiten tras su primer episodio) y que en la fase aleatorizada inicial solo se logró interrumpir por completo el tratamiento en el 20% de los pacientes (llama la atención, de nuevo el mágico 20%). Estos hallazgos son interesantes, pero la fase de seguimiento fue naturalista, lo que dificulta creer que el mejor resultado se debió a los intentos de abstinencia. Hay que replicar el estudio con mejor metodología; si los resultados son positivos, habría que cambiar las directrices.

El principal argumento en contra de estos nuevos hallazgos es el alto riesgo de recaída cada vez que los pacientes interrumpen sus antipsicóticos. En un año, los antipsicóticos redujeron el riesgo de recaída del 64 al 27% en pacientes crónicos y del 61 al 26% en pacientes en su primer episodio [9]. Otra revisión sistemática en pacientes en su primer episodio incluso informó que el 77% de los pacientes no tratados recaerán comparado con el 3% de los pacientes tratados [10]. Los estudios aleatorizados controlados con placebo a muy largo plazo, por ejemplo, con un seguimiento de 5 a 10 años, son básicamente imposibles por razones metodológicas.

Pero, en los estudios de retirada, los pacientes crónicos tratados con antipsicóticos antes de la aleatorización que habían permanecido estables hasta por 3-6 años se beneficiaban de estos medicamentos, ya que su riesgo de recaída era más alto cuando dejaban de tomar los medicamentos que cuando seguían consumiéndolos [9].

Encontramos que el tamaño del efecto de los antipsicóticos en la prevención de recaídas es uno de los más grandes de todos los tratamientos farmacológicos médicos (teniendo en cuenta las limitaciones de tales comparaciones) [11]. Por ejemplo, los fármacos antihipertensivos reducen el riesgo de eventos cardiovasculares solo del 18,1 al 14,1% [11], pero no se cuestiona su uso.

En el tratamiento agudo, los psiquiatras a menudo usan polifarmacia muy irracional, no basada en evidencia, y altas dosis de antipsicóticos. Deben evitarse siempre que sea posible. Si se han utilizado tales estrategias, el primer paso en la fase de mantenimiento es reducir las dosis excesivas (por ejemplo, a la mitad del rango que indican las etiquetas) y la polifarmacia. Esto se aplica a todos los pacientes. Luego, se debe hacer una distinción entre pacientes crónicos y en su primer episodio. Entre estos últimos, el 20% no tendrá un segundo episodio y algunos podrían no ser esquizofrénicos. Por ejemplo, puede ser muy difícil diferenciar la esquizofrenia del trastorno psicótico inducido por fármacos. Los pacientes en su primer episodio se benefician tanto de la prevención de recaídas como los pacientes con episodios múltiples, y la evidencia dice que hay que tratarlos durante al menos 1-2 años [9], pero los pacientes en remisión pueden querer saber si se encuentran entre los que no necesitan tratamiento a largo plazo. Como las recaídas a menudo ocurren

solo meses después de suspender los antipsicóticos, y si los posibles efectos de la súper sensibilidad se toman en serio, cualquier reducción de la dosis debe hacerse con extremo cuidado (una grupo influyente de consenso recomendó reducir las dosis en un 20% cada seis meses [12])

En aquellos pacientes que ya han tenido episodios múltiples y que ya han intentado varias veces reducir o interrumpir su tratamiento, es posible que no esté recomendado reducir la dosis, especialmente si no hay efectos secundarios importantes.

Finalmente, se deben tener en cuenta las circunstancias clínicas. Si el episodio agudo fue corto y leve o el diagnóstico no es claro, o si hay efectos secundarios importantes, uno podría estar más preparado para intentar hacer una reducción cuidadosa de la dosis. Si en la fase aguda hubo un intento de suicidio o un acto agresivo (con posibles consecuencias nefastas para el paciente, como el tratamiento forense), uno dudaría mucho. Y, si los pacientes han mejorado claramente, pero siguen siendo sintomáticos a pesar del tratamiento, los intentos de reducir las dosis también parecen contradictorios. Dado que, los resultados psiquiátricos son algo subjetivos, hay margen para la interpretación, en el futuro la evidencia tendrá que presentarse de manera que los pacientes puedan decidir por sí mismos.

### Los antidepresivos ¿funcionan?

Carroll AE

*New York Times*, 23 de marzo de 2018

<https://www.nytimes.com/es/2018/03/15/depression-antidepresivos-funcionan/?rref=collection%2Fsectioncollection%2Fnyt-es>

Según las estadísticas, Estados Unidos es el país del mundo con el mayor porcentaje de personas que toma antidepresivos. Sin embargo, la eficacia de estos medicamentos se debate acaloradamente.

Algunos creen que los beneficios a corto plazo de los antidepresivos son mucho más modestos de lo que se piensa y que, a la larga, los daños que causan pueden superar sus beneficios. Otros creen que sí funcionan y pueden cambiar la vida de las personas que los consumen.

Resolver esta discusión ha sido difícil y el problema no se debe a la falta de investigaciones porque existen muchísimos estudios sobre antidepresivos en las publicaciones científicas. El asunto es que este ha sido un caso ejemplar de sesgo en la publicación: es muy probable que se divulguen los estudios positivos y que los negativos queden sepultados en un cajón.

En 2008, un grupo de investigadores demostró este hecho cuando realizó un metaanálisis de estudios clínicos de antidepresivos registrados ante la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) como evidencia para respaldar la autorización de comercialización o cambios en el etiquetado [1]. Las empresas debían entregar los resultados de los estudios clínicos registrados ante la FDA independientemente del resultado. En esas investigaciones también suele haber menos maquillaje de datos —como la selección cuidadosa de desenlaces— que el que puede verse en las revistas científicas.

Los investigadores encontraron 74 estudios, realizados con más de 12.500 pacientes, para medicamentos aprobados entre 1987 y

Stefan Leucht, Departamento de Psiquiatría y Psicoterapia, Technische Universität München Klinikum rechts der Isar, Munich, Alemania

### Referencias

- Morgan C, Lappin J, Heslin M et al. *Psychol Med* 2014;44:2713-26.
- Huhtaniska S, Jääskeläinen E, Hirvonen N et al. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2017;32:e2574.
- Chouinard G, Jones BD. *Am J Psychiatry* 1980;137:16-21.
- Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D et al. *JAMA Psychiatry* 2013;70:913-20.
- Ciampi L. *Schizophr Bull* 1980;6:606-18.
- Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N et al. *Schizophr Bull* 2013;39:1296-306.
- Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P et al. *Psychol Med* 2017;47:2217-28.
- Lesh TA, Tanase C, Geib BR et al. *JAMA Psychiatry* 2015;72:226-34.
- Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. *Lancet* 2012;379:2063-71.
- Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. *Schizophr Res* 2014;152:408-14.
- Leucht S, Hierl S, Dold M et al. *Br J Psychiatry* 2012;200:97-106.
- Kissling W, Kane JM, Barnes TR et al. In: Kissling W (ed). *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia*. Heidelberg: Springer, 1991:155-63. DOI:10.1002/wps.20520

2004. Casi la mitad de esos análisis clínicos tuvieron resultados “positivos”, en el sentido de que el antidepresivo mostraba un mejor desempeño que un placebo; la otra mitad eran “negativos”. Sin embargo, si se miraban solo los artículos publicados, el panorama era muy distinto. Ahí están prácticamente todos los estudios positivos. Solo aparecen tres de los estudios negativos publicados. Veintidós nunca se publicaron y once sí, pero modificados para que parecieran positivos.

Un segundo metaanálisis publicado ese año también usó datos de la FDA en vez de los artículos arbitrados, pero planteaba una pregunta diferente [2]. Los investigadores querían saber si la eficacia de un estudio se relacionaba con los niveles basales de depresión de los participantes. El resultado sugería que sí. La eficacia de los antidepresivos era limitada en los pacientes con depresión moderada y pequeña en quienes presentaban depresión severa.

El mensaje obtenido a partir de estos dos estudios era que la eficacia de los antidepresivos se había exagerado, y que el beneficio podría estar limitado a muchos menos pacientes. Estos puntos, entre otros, se señalaron en un artículo escrito por John Ioannidis [3] en la revista *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine* en 2008.

Allí se argumentaba que los diseños de los estudios y las poblaciones seleccionadas, y en especial la corta duración de muchos de ellos, los sesgaba hacia resultados positivos. También sostenía que aunque muchos estudios llegaban a tener una importancia estadística, no lograban ser relevantes en el ámbito clínico. Arguía que se sabía muy poco sobre los daños a largo

plazo y que se nos presenta información sesgada cuando solo vemos los datos publicados.

Este artículo —“Effectiveness of Antidepressants: An Evidence Myth Constructed From a Thousand Randomized Trials?”— recogía antiguas dudas sobre el uso de antidepresivos y la realización de las investigaciones médicas. Sin embargo, hace poco se publicó el estudio sobre antidepresivos más exhaustivo realizado hasta ahora [4], y parece ser un profundo esfuerzo para sortear los obstáculos del pasado.

Los investigadores, entre los que está Ioannidis, analizaron las publicaciones médicas, los sitios web de las agencias regulatorias y los registros internacionales en busca de estudios clínicos controlados, aleatorios y doble ciego tanto publicados como no publicados, hasta principios de 2016.

Buscaron estudios clínicos tanto controlados con placebo como con otra sustancia activa de veintiún antidepresivos usados para tratar a adultos con trastorno de depresión mayor. Usaron una técnica de metaanálisis en red, que permite que se comparen múltiples tratamientos tanto directamente dentro de los estudios clínicos individuales como indirectamente entre los distintos estudios con un fármaco de comparación común. Examinaron no solo cuán bien funcionaban los medicamentos, sino qué tan bien tolerado había sido el tratamiento, un elemento que se conoce como aceptabilidad.

Encontraron 522 estudios clínicos que incluyeron a más de 116.000 participantes. De esos, 86 eran estudios no publicados, que hallaron en los registros de estudios clínicos y los sitios web de las farmacéuticas. Descubrieron otros quince a través de comunicaciones personales y revisiones. Los autores fueron un paso más allá y pidieron los datos no publicados de los estudios que encontraron, y obtuvieron los de más de la mitad de los estudios clínicos incluidos.

Las noticias halagüeñas son que todos los antidepresivos fueron más eficaces que los placebos. Variaron un poco en términos de eficacia y aceptabilidad, así que cada paciente y su médico deberán analizar los posibles daños y beneficios de los fármacos de manera individual.

Otra noticia tranquilizadora es que los estudios clínicos más limitados no mostraron resultados sustancialmente diferentes de los de los estudios más extensos.

Tampoco parece que el patrocinio de los estudios clínicos por parte de las farmacéuticas se correlacione con diferencias significativas en las tasas de respuesta o abandono. Pero —y se trata de un gran “pero”— la mayoría de los estudios clínicos son financiados por la industria. En consecuencia, es posible que este metaanálisis no haya tenido los datos necesarios sobre las investigaciones que no fueron financiadas por las farmacéuticas como para poder determinar si existe una diferencia.

También hubo señales de un sesgo de novedad: los antidepresivos parecían tener un mejor desempeño cuando apenas habían salido al mercado y perdían eficacia y aceptación en los años posteriores.

La mala noticia es que a pesar de que hubo diferencias estadísticamente significativas, las cifras de eficacia eran pequeñas. Los beneficios solo eran aplicables a personas con depresión mayor, en especial a corto plazo. En otras palabras, este estudio proporciona evidencia de que cuando se determina que la gente presenta depresión aguda, el tratamiento con antidepresivos funciona para mejorar los resultados en los dos primeros meses de terapia.

Debido a la falta de buenos datos, todavía no sabemos cuán bien funcionan los antidepresivos en quienes tienen síntomas más leves y no llegan a la depresión mayor, en especial si los pacientes han estado tomando los fármacos durante meses o incluso años. Muchas personas quizá caen dentro de esa categoría, pero aun así se les recetan antidepresivos de manera regular por extensos periodos. No sabemos cuánto del beneficio proporcionado por ese uso es un efecto placebo y no uno biológico.

Le pregunté a Ioannidis si los resultados de este nuevo estudio eran tan radicales como habían sugerido varias noticias. Confirmó que es un metaanálisis mucho más amplio —con cerca de diez veces más información— que los de hace una década, con más datos no publicados y una cobertura de más antidepresivos. El investigador espera que estudios futuros informen mejor sobre las respuestas a nivel individual, lo que podría ayudar a ver si algunos pacientes se benefician de manera sustancial aunque algunos parezcan no hacerlo.

Sin embargo, Ioannidis piensa que las noticias pueden ser un poco exageradas. “Me temo que algunos artículos noticiosos presentaron interpretaciones muy crudas que pueden confundir a la gente, en especial cuando sus títulos eran tan terminantes como ‘Los medicamentos funcionan’, ‘Fin de la discusión’, y otros similares”, dijo.

“La importancia clínica (en oposición a la estadística) de los efectos de los tratamientos que detectamos seguirá discutiéndose, y aún es importante encontrar formas en que pueda identificarse a los pacientes susceptibles de obtener el mayor beneficio”.

Incluso con tanta investigación sobre los antidepresivos, todavía hay muchas preguntas sin respuesta. No está claro si las farmacéuticas se interesarán en los resultados porque esos fármacos ya se usan ampliamente y ninguna agencia regulatoria está solicitando más datos. Si los pacientes quieren respuestas, ellos mismos deberán exigir las investigaciones.

## Referencias

1. Turner EH et al. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy *N Engl J Med* 2008; 358:252-260. DOI: 10.1056/NEJMs065779 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs065779>
2. Kirsch I et al. Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med.* 2008 Feb; 5(2): e45. doi: 10.1371/journal.pmed.0050045 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2253608/>
3. Ioannidis JPA. Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials? *Philos Ethics Humanit Med.* 2008; 3: 14. doi: 10.1186/1747-5341-3-14 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2412901/>
4. Cipriani, A et al Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis.

The Lancet, 2018; 391(10128): 1357 – 1366.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32802-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32802-7/fulltext)

## Vacunación profiláctica contra los virus del papiloma humano para la prevención del cáncer de cuello de útero y sus precursores

Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL

*Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group*, 9 de mayo de 2018

DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3

### Resumen

**Antecedentes.** La infección persistente con los virus del papiloma humano de los tipos de alto riesgo (HPV de alto riesgo) está vinculada causalmente con el desarrollo de cáncer y lesiones premalignas de cuello uterino. Los tipos 16 y 18 del HPV causan aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino en todo el mundo.

**Objetivos.** Evaluar los efectos perjudiciales y la protección de las vacunas profilácticas contra el virus del papiloma humano (HPV) contra las lesiones premalignas de cuello uterino y la infección por HPV16/18 en niñas adolescentes y mujeres.

**Métodos de búsqueda.** Se hicieron búsquedas en MEDLINE, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL) y en Embase (junio 2017) para obtener informes de los ensayos sobre los efectos. Se buscaron los registros de ensayos y los registros de los resultados de las empresas para identificar los datos no publicados de la mortalidad y los eventos adversos graves.

**Criterios de selección.** Ensayos controlados aleatorios que compararon la eficacia y la seguridad en las mujeres a las que se les ofrecieron las vacunas contra el HPV con placebo (coadyuvantes de vacuna u otra vacuna control).

**Obtención y análisis de los datos.** Se utilizó la metodología Cochrane y GRADE para valorar la certeza de la evidencia sobre la protección contra las lesiones premalignas de cuello uterino (neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 y mayor [NIC2+], NIC de grado 3 y mayor [NIC3+] y adenocarcinoma in situ [AIS]), y sobre los efectos perjudiciales. Se diferenciaron los efectos de las vacunas según el estado inicial de la participante con respecto al ADN del HPV. Los resultados fueron lesiones premalignas asociadas con la vacuna contra los tipos de HPV y precáncer independientemente del tipo de HPV. Los resultados se presentan como riesgos en los grupos control y de vacunación y los cocientes de riesgo (CR) con los intervalos de confianza del 95% en corchetes.

**Resultados principales.** Se incluyeron 26 ensayos (73 428 participantes). Diez ensayos con un seguimiento de 1,3 a ocho años abordaron la protección contra la NIC/el AIS. La seguridad de la vacuna se evaluó durante seis meses a siete años en 23 estudios. Los estudios no fueron suficientemente grandes ni de duración suficiente para evaluar los resultados del cáncer de cuello uterino. Todos los ensayos excepto uno fueron financiados por los fabricantes de la vacuna. Se consideró que la mayoría de los ensayos incluidos presentaban un bajo riesgo de sesgo. Los estudios incluyeron vacunas monovalentes (n = 1), bivalentes (n = 18) y tetravalentes (n = 7). La mayoría de las mujeres tenían

menos de 26 años de edad. Tres ensayos reclutaron mujeres de 25 años de edad o más. Se resumen los efectos de las vacunas en las participantes que habían recibido al menos una vacunación.

### VARIABLES PRINCIPALES DE EVALUACIÓN DE LA EFICACIA SEGÚN EL ESTADO INICIAL DEL ADN DEL HPV

**HPV negativas de alto riesgo.** Las vacunas contra el HPV reducen la NIC2+, la NIC3+ y el AIS asociados con los HPV16/18 en comparación con placebo en las niñas adolescentes y las mujeres con 15 a 26 años de edad. Hay evidencia de certeza alta de que las vacunas disminuyen la NIC2+ de 164 a 2/10 000 (CR 0,01 [0 a 0,05]) y la NIC3+ de 70 a 0/10 000 (CR 0,01 [0,00 a 0,10]). Hay evidencia de certeza moderada de que las vacunas reducen el riesgo de AIS de 9 a 0/10 000 (CR 0,10 [0,01 a 0,82]).

Las vacunas contra el HPV reducen el riesgo de cualquier NIC2+ de 287 a 106/10 000 (CR 0,37 [0,25 a 0,55], certeza alta) y probablemente reducen cualquier lesión de AIS de 10 a 0/10 000 (CR 0,1 [0,01 a 0,76], certeza moderada). El tamaño de la reducción de la NIC3+ con las vacunas difirió entre las vacunas bivalentes y tetravalentes (bivalentes: CR 0,08 [0,03 a 0,23], certeza alta; tetravalentes: CR 0,54 [0,36 a 0,82], certeza moderada). No hubo datos disponibles en las mujeres de más edad para esta comparación.

**HPV16/18 Negativas.** En las mujeres con edades de 15 a 26 años, las vacunas reducen la NIC2+ asociada con el HPV16/18 de 113 a 6/10 000 (CR 0,05 [0,03 a 0,10]). En las mujeres de 24 años o más, la reducción absoluta y relativa del riesgo de estas lesiones es más pequeña (de 45 a 14/10 000, [CR 0,30 (0,11 a 0,81)], certeza moderada). Las vacunas contra el HPV reducen el riesgo de NIC3+ y AIS asociados con los HPV16/18 en las mujeres más jóvenes (CR 0,05 [0,02 a 0,14], certeza alta y CR 0,09 [0,01 a 0,72], certeza moderada, respectivamente). Ningún ensayo en mujeres de más edad ha medido estos resultados.

Las vacunas reducen cualquier NIC2+ de 231 a 95/10 000, (CR 0,41 [0,32 a 0,52]) en las mujeres más jóvenes. No se informaron datos para las lesiones más graves.

**Independientemente del estado de ADN del HPV.** En las mujeres más jóvenes las vacunas contra el HPV reducen el riesgo de NIC2+ asociado con los HPV16/18 de 341 a 157/10 000 (CR 0,46 [0,37 a 0,57], certeza alta). Se observaron reducciones similares en el riesgo de NIC3+ asociada con HPV16/18 (certeza alta). El número de mujeres con AIS asociado con HPV16/18 se reduce de 14 a 5/10 000 con las vacunas contra el HPV (certeza alta).

Las vacunas contra el HPV reducen cualquier NIC2+ de 559 a 391/10 000 (CR 0,70 [0,58 a 0,85], certeza alta) y cualquier AIS

de 17 a 5/10 000 (CR 0,32 [0,15 a 0,67], certeza alta). La reducción de cualquier NIC3+ difirió según el tipo de vacuna (vacuna bivalente: CR 0,55 [0,43 a 0,71], y vacuna tetravalente: CR 0,81 [0,69 a 0,96]).

En las mujeres vacunadas de 24 a 45 años de edad, hay evidencia de certeza moderada de que los riesgos de NIC2+ asociados con HPV16/18 y cualquier NIC2+ son similares entre las mujeres vacunadas y las no vacunadas (CR 0,74 [0,52 a 1,05] y CR 1,04 [0,83 a 1,30] respectivamente). No se informan datos en este grupo etario para la NIC3+ ni el AIS.

### Efectos adversos

El riesgo de eventos adversos graves es similar entre las vacunas control y las vacunas contra el HPV en las mujeres de todas las edades (669 versus 656/10 000; CR 0,98 [0,92 a 1,05], certeza alta). La mortalidad fue de 11/10 000 en los grupos control en comparación con 14/10 000 (9 a 22) con la vacuna contra el HPV (CR 1,29 [0,85 a 1,98]; certeza baja). El número de muertes fue bajo en general, pero hay un número mayor de muertes en las mujeres de más edad. No se ha establecido un patrón para la causa ni el momento de la muerte.

### Resultados del embarazo

Entre las mujeres que quedaron embarazadas durante los estudios, no se encontró un mayor riesgo de aborto espontáneo (1618 versus 1424/10 000; CR 0,88 [0,68 a 1,14], certeza alta) o terminación del embarazo (931 versus 838/10 000 CR 0,90 [0,80 a 1,02], certeza alta). Los efectos sobre las anomalías congénitas y los mortinatos no están claros (CR 1,22 [0,88 a 1,69], certeza moderada, y CR 1,12 [0,68 a 1,83], certeza moderada, respectivamente).

### Conclusiones de los autores

Hay evidencia de certeza alta de que las vacunas contra el HPV protegen contra las lesiones premalignas de cuello uterino en las niñas adolescentes y las mujeres jóvenes de 15 a 26 años de edad. El efecto es mayor para las lesiones asociadas con HPV16/18 que para las lesiones independientemente del tipo de HPV. El efecto es mayor en las mujeres que son negativas para HPV de alto riesgo o el ADN de HPV16/18 al momento del reclutamiento que en las que no se seleccionaron según el estado de ADN del HPV. Hay evidencia de certeza moderada de que las vacunas contra el HPV reducen la NIC2+ en las mujeres de más edad negativas para HPV16/18, pero no cuando no se seleccionan según el estado de ADN del HPV.

No se encontró un mayor riesgo de efectos adversos graves. Aunque el número de muertes es bajo en general, hubo más muertes entre las mujeres mayores de 25 años que recibieron la vacuna. Se consideró que las muertes informadas en los estudios no están relacionadas con la vacuna. No es posible excluir un aumento del riesgo de resultados adversos del embarazo después de la vacunación contra el HPV, aunque el riesgo de aborto espontáneo y de terminación del embarazo son similares entre los brazos de los ensayos. Se necesita un seguimiento a largo plazo para monitorizar la repercusión sobre el cáncer de cuello uterino, la aparición de efectos perjudiciales poco frecuentes y los resultados del embarazo.

### Resumen en términos sencillos

Vacunación contra el HPV para la prevención del cáncer y los cambios precancerosos del cuello del útero

**Antecedentes.** Los virus del papiloma humano (HPV) se transmiten por vía sexual y son frecuentes en los jóvenes. Habitualmente son eliminados por el sistema inmunológico. Sin embargo, cuando los tipos de alto riesgo persisten, pueden causar el desarrollo de células cervicales anormales, a las que se les denomina cáncer de cuello uterino si están afectados al menos dos tercios de la capa superficial del cuello uterino. Las lesiones premalignas pueden convertirse en cáncer de cuello uterino después de varios años. No todas las mujeres que presentan lesiones premalignas de cuello uterino desarrollarán cáncer de cuello uterino, pero predecir quién lo hará es difícil. Hay varios tipos diferentes de HPV de alto riesgo que pueden causar lesiones premalignas y el cáncer de cuello uterino. Los tipos HPV16 y 18 son los tipos de alto riesgo más importantes, ya que causan alrededor del 70% de los cánceres de cuello uterino en todo el mundo. La vacunación preventiva mediante la inyección de partículas del HPV similares al virus en el músculo desencadena la producción de anticuerpos que protegen contra las infecciones futuras por el HPV.

**Pregunta de la revisión.** ¿La vacuna contra el HPV previene la aparición del cáncer o las lesiones premalignas de cuello uterino? y ¿cuáles son los efectos perjudiciales?

**Resultados principales.** Se incluyeron 26 estudios con 73 428 niñas adolescentes y mujeres. Todos los ensayos evaluaron la seguridad de la vacuna durante un período de 0,5 a siete años y diez ensayos, con un seguimiento de 3,5 a ocho años, abordaron la protección contra las lesiones malignas. Los resultados del cáncer de cuello uterino no están disponibles. La mayoría de las participantes reclutadas fueron menores de 26 años. Tres ensayos reclutaron mujeres entre 25 y 45 años. Los estudios compararon la vacuna contra el HPV con una vacuna simulada.

Se evaluó la protección contra las lesiones premalignas en mujeres que no presentaban HPV de alto riesgo, no presentaban HPV16/18, o en las que presentaban o no infección por HPV al momento de la vacunación. Se evaluaron por separado las lesiones premalignas asociadas con HPV16/18 y cualquier lesión premaligna.

### Protección contra el cáncer de cuello uterino

1) **Mujeres sin HPV de alto riesgo.** Los resultados solo se midieron en el grupo etario más joven para esta comparación (15 a 25 años). Las vacunas contra el HPV reducen el riesgo de lesión premaligna de cuello uterino asociado con HPV16/18 de 164 a 2/10 000 mujeres (certeza alta). También reducen cualquier lesión premaligna de 287 a 106/10 000 (certeza alta).

2) **Mujeres sin HPV16/18.** El efecto de las vacunas contra el HPV sobre el riesgo de lesión premaligna difiere según el grupo etario. En las mujeres más jóvenes, las vacunas contra el HPV reducen el riesgo de lesión premaligna asociada con HPV16/18 de 113 a 6/10 000 mujeres (certeza alta). Las vacunas contra el HPV reducen el número de mujeres con cualquier lesión premaligna de 231 a 95/10 000 (certeza alta). En las mujeres de más de 25 años, las vacunas reducen el número con lesiones premalignas asociadas con HPV16/18 de 45 a 14/10 000 (certeza moderada).

3) **Todas las mujeres con o sin infección por HPV.** En las mujeres vacunadas con una edad entre 15 y 26 años, la vacunación contra el HPV reduce el riesgo de lesiones premalignas asociadas con HPV16/18 de 341 a 157/10 000 (certeza alta) y cualquier lesión premaligna de 559 a 391/10 000 (certeza alta).

En las mujeres de más edad, vacunadas entre los 25 y 45 años, los efectos de la vacuna contra el HPV en la lesión premaligna son más pequeños, lo que se puede deber a la exposición anterior al HPV. El riesgo de lesión premaligna asociada con HPV16/18 probablemente se reduce de 145/10 000 en las mujeres no vacunadas a 107/10 000 mujeres después de la vacunación contra el HPV (certeza moderada). El riesgo de cualquier lesión premaligna es probablemente similar entre las mujeres no vacunadas y vacunadas (343 versus 356/10 000, certeza moderada).

#### **Efectos adversos**

El riesgo de eventos adversos graves es similar en las vacunas contra el HPV y las vacunas control (placebo o vacuna contra una infección diferente del HPV) (certeza alta). La tasa de muerte es similar en general (11/10 000 en el grupo control, 14/10 000 en el grupo de vacuna contra el HPV) (certeza baja). El número de muertes en general es bajo, aunque se observó un número mayor de muertes en las mujeres de más edad. No se ha establecido un patrón para la causa o el momento de la muerte.

#### **Resultados del embarazo**

Las vacunas contra el HPV no aumentaron el riesgo de aborto espontáneo o la terminación del embarazo. No hubo datos suficientes para tener seguridad acerca del riesgo de mortinatos ni de recién nacidos con malformaciones (certeza moderada).

#### **Conclusión**

Hay evidencia de certeza alta de que las vacunas contra el HPV protegen contra las lesiones premalignas de cuello uterino en las niñas adolescentes y las mujeres que se vacunan entre los 15 y 26 años de edad. La protección es menor cuando una parte de la población ya está infectada por el HPV. Se necesita un seguimiento a más largo plazo para evaluar la repercusión sobre el cáncer de cuello uterino. Las vacunas no aumentan el riesgo de eventos adversos graves, abortos espontáneos ni terminación del embarazo. Hay datos limitados a partir de los ensayos del efecto de las vacunas sobre las muertes, los mortinatos y los recién nacidos con malformaciones.

#### **Notas de traducción**

La traducción y edición de las revisiones Cochrane han sido realizadas bajo la responsabilidad del Centro Cochrane Iberoamericano, gracias a la suscripción efectuada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del Gobierno español. Si detecta algún problema con la traducción, por favor, contacte con Infoglobal Support, [cochrane@infoglobal-support.com](mailto:cochrane@infoglobal-support.com).

### **Odontología. ¿Tengo que dar antibióticos?**

*FármacosKm0*, marzo 2018

<https://farmacoskm0.wordpress.com/2018/03/20/tengo-que-dar-antibioticos/>

Si en un día cualquiera llega un paciente con un “flemón”, casi seguro que nuestro primer pensamiento será que esta consulta va a ser fácil y breve. Y lo mismo cuando acude un paciente sin cita que pide ser atendido por una odontología.

Casi sin darnos cuenta el paciente saldrá de nuestra consulta muy probablemente con la prescripción de un antibiótico y de un antiinflamatorio.

Otras veces, el paciente o un familiar nos piden la receta que le ha recomendado su dentista. Y volvemos a la casilla de salida: un antibiótico y probablemente un antiinflamatorio.

¿Tan fácil? ¿Así de fácil? No puede ser verdad. Y no lo es.

La prevalencia [1] de las infecciones odontógenas (que afectan a las estructuras que forman el diente y periodonto) es muy alta. La caries y la enfermedad periodontal probablemente constituyan la patología más habitual en los sujetos adultos (el 90% de los adultos presentan caries, alrededor del 50% gingivitis y un 30% periodontitis). Los abscesos periapicales, las pericoronaritis y los abscesos periodontales constituyen el 50 % de las urgencias odontológicas. Además, son la tercera causa de consumo de antibióticos en nuestro país, generando un 10-12% del total de las prescripciones en medio ambulatorio.

Últimamente se han publicado varios artículos y guías que nos plantean dos cuestiones fundamentales: ¿Toda la patología odontogénica precisa tratamiento antibiótico?

Y si la respuesta es afirmativa ¿Qué antibiótico, a qué dosis y durante cuánto tiempo?

Ya en el documento de consenso [2] para el tratamiento antimicrobiano de 2004 y hasta la actualidad, parece claro en qué situaciones se debe dar, pero en los últimos años han variado los criterios en cuanto a la elección del fármaco, la dosis y la duración del tratamiento.

Los antibióticos NO están indicados en la caries, pulpitis en pacientes no inmunodeprimidos y en la mayoría de enfermedades periodontales (gingivitis leves, gingivitis crónicas ni periodontitis leves). Aquí se basará en la higiene oral correcta, tratamiento odontológico/quirúrgico y medidas de soporte.

El tratamiento cuando está indicado como terapia adjunta al tratamiento odontológico, es empírico, para una infección polimicrobiana y mixta en función de las características del paciente y del antibiótico.

SI están indicado como terapia adjunta al tratamiento odontológico, en los abscesos periapicales, abscesos periodontales, pericoronaritis, periimplantitis, gingivitis necrosante y periodontitis agresiva. Indicar antibioterapia

también en pacientes inmunodeprimidos o con elevado riesgo de progresión de la afectación a los espacios aponeuróticos del cuello y tejidos circundantes.

Aquí os dejamos un interesante recordatorio semiológico [3] de las enfermedades de las piezas dentales y estructuras periodontales.

Que sean polimicrobianas y mixtas [4] no implica que se deban utilizar de forma sistemática antibióticos del más amplio espectro. Según algunos estudios los niveles de resistencia a los antibióticos en las infecciones odontogénicas no han seguido la misma tendencia al alza que sí se está produciendo en poblaciones bacterianas patógenas que producen infecciones en territorios no bucodentales.

En este sentido nos llama la atención algunos estudios [5] donde ponen de manifiesto la diferente elección de antibióticos entre los médicos de familia y los odontólogos, Este artículo nos da pie para intentar resolver la segunda parte de nuestra cuestión. Y si necesita un antibiótico ¿Cuál es el de elección? Vaya por delante que no existe unanimidad de criterios y la mayoría proceden de consensos de expertos.

Considerando las publicaciones recientes, parece claro que el antibiótico de elección es la amoxicilina. La dosis está entre 500 mg-1g/ 8 horas y con una duración de 5 a 7 días o hasta tres días después de desaparecer la clínica.

Como alternativa en alérgicos se postula metronidazol a dosis de 250-500 mg cada 8 horas.

En los casos de fracaso terapéutico (no mejoría tras 48 h de antibiótico de primera elección) estaría indicado amoxicilina/clavulánico 500-875/125 cada 8 h. 5-7 días. En alérgicos claritromicina 250-500/12 o clindamicina 150-300 mg/6-8 h.

Este breve resumen se puede leer en INFARMA [6] o más ampliamente en esta interesante guía [7] de terapéutica antimicrobiana.

¿Y qué ocurre con la profilaxis antibiótica [7]?

Se mantiene la indicación en los procedimientos dentales de alto riesgo en los pacientes con riesgo de endocarditis infecciosa por presentar cardiopatía estructural o endocarditis previa.

En el caso de los implantes, la evidencia sugiere más una reducción de los fallos de implantación, pero no de la infección.

Se realizará con 2 g de amoxicilina vía oral 1 hora antes del procedimiento o clindamicina 600 mg vía oral en caso de alérgicos. No se recomienda profilaxis postintervención.

#### Referencia

1. Rodríguez-Alonso E, Rodríguez-Monje MT. Tratamiento antibiótico de la infección odontogénica. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2009; 33:67-79 [https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/docs/vol33\\_3TratAntibInfecOdont.pdf](https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol33_3TratAntibInfecOdont.pdf)
2. Bascones Martínez A et al. Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas odontogénicas. *Av Odontostomatol* 2005; 21(6) [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852005000600004&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852005000600004&script=sci_arttext&tlng=pt)
3. López-Sánchez AF, Suárez-García A. Enfermedades de las piezas dentales y estructuras periodontales, *Jano* 2010 (abril); [http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1759/58/00580065\\_LR.pdf](http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1759/58/00580065_LR.pdf)
4. Brescó Salinas, Miguel, Costa Riu, Noelia, Berini Aytés, Leonardo, & Gay Escoda, Cosme. (2006). Susceptibilidad antibiótica de las bacterias causantes de infecciones odontogénicas. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*, 11(1), 70-75. Recuperado en 07 de junio de 2018, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1698-69462006000100016&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000100016&lng=es&tlng=es)
5. González-Martínez R, Cortell-Ballester I, Herráez-Vilas JM, Arnau-de Bolós JM, Gay-Escoda C. Antibiotic prescription in the treatment of odontogenic infection by health professionals: A factor to consensus. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2012;17(3):e452-e456. doi:10.4317/medoral.17504. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3476097/>
6. Gobierno de Canarias. Tratamiento antibiótico de las infecciones odontogénicas. *INFARMA*, 2016; 8(3) [http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/907fcfa1-f374-11e6-8557-97c62eff526f/INFARMA\\_vol8\\_n3\\_DIC\\_2016\\_tratamiento\\_antibiotico\\_infecciones\\_odontogénicas.pdf](http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/907fcfa1-f374-11e6-8557-97c62eff526f/INFARMA_vol8_n3_DIC_2016_tratamiento_antibiotico_infecciones_odontogénicas.pdf)
7. Guía Terapéutica Interniveles del Área Aljarafe <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/guia/guia.asp>

### ¿Exceso de antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales?

Roxana Tabakman

*Medscape en español*, 31 de mayo de 2018

[https://espanol.medscape.com/verarticulo/5902760?nlid=122559\\_4165&src=WNL\\_esmdpls\\_180606\\_mscpedit\\_peds&uac=276446CZ&impID=1651093&faf=1#vp\\_2](https://espanol.medscape.com/verarticulo/5902760?nlid=122559_4165&src=WNL_esmdpls_180606_mscpedit_peds&uac=276446CZ&impID=1651093&faf=1#vp_2)

Es responsabilidad de los prescriptores de antibióticos asegurar que el tratamiento sea administrado apenas a quien lo necesita. Pero el uso racional de antibióticos está en sus inicios en el grupo de los nacidos pretérmino, según un estudio observacional publicado esta semana en la revista *JAMA Network Open Pediatrics*.<sup>[1]</sup>

El estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo observacional abarcó más de 40.000 prematuros de 297 Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales en Estados Unidos.

El trabajo, liderado por el Dr. Dustin Flannery, de la División de Neonatología del *Children's Hospital of Philadelphia*, en Filadelfia, Estados Unidos, encontró que la mayoría (78,6% de los de muy bajo peso y 87% de los de extremadamente bajo peso) tenían tratamiento antibiótico iniciados dentro de los primeros 3 días de vida, y lo mantenían al menos por más de 5 días.

Entre 2009 y 2015, las tasas de iniciación empírica no cambiaron. En ese periodo, la tasa de administración antibiótica prolongada por más de 5 días consecutivos tampoco cambió en

los nacidos de extremadamente bajo peso (menos de 1.000 gramos) y lo hizo muy levemente entre los nacidos de muy bajo peso (menos de 1.500 gramos).

“Es una práctica habitual. El desafío no está tanto en dar menos antibiótico al comienzo sino en sacarlo pronto si no se justifica continuar”, comenta para *Medscape en Español* el Dr. Luis Prudent, presidente de la Fundación para la Salud Materno Infantil (FUNDASAMIN), en Buenos Aires, Argentina. “Si bien hay casos de sepsis con cultivo negativo, es excepcionalmente raro. Nosotros, en la Clínica [y Maternidad] Suizo Argentina de Buenos Aires todos los días y con todos los chicos discutimos si se sigue o no, y por qué”.

Según el Dr. Prudent, suspender los antibióticos a las 48 horas — ante un cultivo negativo— es una tarea que requiere cambiar la cultura de los servicios. Y lo ejemplifica con un comentario habitual entre colegas: “El uso de antibióticos por parte de los médicos debería enfrentarse con las técnicas de Alcohólicos Anónimos: lo usan por adicción, porque se sienten más seguros. Pero si el cultivo es negativo, no tiene factores de riesgo y el paciente está mejorando no tiene sentido continuarlo ‘por [si] las dudas’”.

#### Diferente curso de antibióticos en cada centro

Los autores del trabajo, que refleja la realidad de hospitales académicos y de comunidad de los Estados Unidos, informan que la conducta varía mucho entre los distintos centros médicos. Según donde estuvieran internados, la proporción de niños que recibían antibióticos de forma prolongada variaba entre 0% y 80,4% entre los prematuros de bajo peso, y de 0% a 92% en los de extremadamente bajo peso.

Los recién nacidos que recibían antibióticos de forma temprana eran de menor peso, permanecían más tiempo internados y tenían menos probabilidad de estar siendo atendidos en hospitales de enseñanza.

Los autores especulan que la variabilidad entre centros refleja más las dudas de los médicos que la severidad de los casos. Por eso, la expectativa con este trabajo, contestó a *Medscape en Español* el Dr. Flannery, es “que los servicios examinen su práctica, sus tasas de infección y consideren si tienen oportunidad de disminuir de forma segura el uso innecesario de antibióticos”.

#### Necesidad y riesgo

Al Dr. Flannery no le parece sorprendente que los médicos se apeguen tanto a prescribir antibióticos. “Los recién nacidos prematuros tienen un riesgo mayor de infección, y las señales y los síntomas pueden ser muy sutiles. Y la mortalidad atribuible a infección temprana en esta población es bastante alta”.

No se consideró la gravedad del cuadro ni se documentó a aquellos neonatos con infecciones confirmadas por cultivo, pero la bibliografía refiere que apenas 1 de cada 90 prematuros de bajo peso, y uno de cada 40 de extremadamente bajo peso, nacen con infección bacteriana confirmada por cultivo [2,3].

El trabajo también destaca que la exposición temprana y prolongada a antibióticos en nacidos pretérmino sin confirmación por cultivo se ha asociado a mayor mortalidad, y mayor riesgo de

enterocolitis necrotizante, infecciones invasivas por hongos, infecciones con resistencia, displasia broncopulmonar, leucomalacia periventricular y retinopatía.

#### Guías de manejo

Se necesitan más evidencias para definir cómo evaluar el riesgo en los prematuros y reducir la prescripción entre aquellos de menor riesgo “Actualmente hay una guía mínima, pero un estudio reciente sugiere que las características del parto pueden ser útiles para identificar el grupo de nacidos a pre término con menor riesgo de sepsis”, indicó el Dr. Flannery

Se refiere a un trabajo publicado en *Pediatrics*, donde se habría encontrado riesgo menor de sepsis en los nacidos entre las semanas 22 y 28 por cesárea con ruptura de membrana en el momento del parto, y sin corioamnionitis clínica (ni histológica, cuando disponible).[4] “Es posible que estrategias clínicas basadas en características del parto y hallazgos patológicos de la placenta den un marco para desarrollar enfoques para disminuir el uso empírico de antibióticos entre los pretérmino”, concluye el Dr. Flannery.

En un comentario publicado junto al artículo, el Dr. Matthew J. Bizzarro del Departamento de Medicina Perinatal de la Yale University School of Medicine, en New Haven, Estados Unidos, expresa que los datos muestran la necesidad de intensificar los esfuerzos para un uso racional de los antibióticos en las unidades de terapia intensiva neonatales donde la población se ve expuesta a un riesgo substancial de consecuencia por exposiciones potencialmente evitables.[5] “Es imperativo que los profesionales comprendan y consideren seriamente los riesgos de exposición innecesaria a antibióticos, tanto para iniciar como para continuar el tratamiento” destaca el Dr. Bizzarro.

“‘Poner el ojo’ en el tema ya es un avance”, evalúa el Dr. Prudent. Y da como ejemplo el estudio SCOUT.[6] “No es una intervención realmente, ellos simplemente hacen una especie de vigilancia en un periodo de tiempo. Con mirar bien qué se hace y por qué, bajaron el uso de antibióticos en prematuros un 27%”.

El Dr. Flannery, el Dr. Prudent y el Dr. Bizzarro han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

#### Referencias

1. Flannery DD, Ross RK, Mukhopadhyay S, Tribble AC, y cols. Temporal Trends and Center Variation in Early Antibiotic Use Among Premature Infants. *JAMA Network Open*. 25 May 2018;1(1):e180164. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0164.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, y cols; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and E.coli disease continues. *Pediatrics*. May 2011;127(5):817-826. doi: 10.1542/peds.2010-2217. PMID: 21518717.
3. Bizzarro MJ, Shabanova V, Baltimore RS, Dembry LM, y cols. Neonatal sepsis 2004-2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci. *J Pediatr*. May 2015;166(5):1193-1199. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.009. PMID: 25919728. Artículo
4. Puopolo KM, Mukhopadhyay S, Hansen NI, Cotten CM, y cols; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Identification of extremely premature infants at low risk for early-onset sepsis. *Pediatrics*. Nov 2017;140(5). pii: e20170925. doi: 10.1542/peds.2017-0925. PMID: 28982710.

5. Bizarro MJ. Avoiding Unnecessary Antibiotic Exposure in Premature Infants Understanding When (Not) to Start and When to Stop. *JAMA Network Open*. 2018;1(1):e180165. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0165. Comentario

6. Cantey JB, Wozniak PS, Pruszynski JE, Sánchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis*. Oct 2016;16(10):1178-1184. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30205-5. PMID: 27452782.

**Redes Sociales y Conflictos de Intereses entre los Médicos** (*Social Media and Physician Conflict of Interest*) Ver en Boletín Fármacos: Ética, Dercho y Ensayos Clínicos 21(3), bajo Ética en Investigaciones

McCarthy CP, DeCamp M, McEvoy JW.  
*Am J Med*. 2018 Mar 9. pii: S0002-9343(18)30198-0. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.02.011.  
[https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(18\)30198-0/abstract](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(18)30198-0/abstract)  
Traducido por Salud y Fármacos

**Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis ¿siguen siendo metodologías de investigación útiles? No estamos seguros** (*Are systematic reviews and meta-analyses still useful research? We are not sure*) Ver en Boletín Fármacos: Ética, Dercho y Ensayos

Clínicos 21(3), bajo Ética en Investigaciones

Møller MH, Ioannidis JPA, Darmon M  
*Intensive Care Medicine* 2018;44(4):518-522  
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-017-5039-y>  
Traducido por Salud y Fármacos

## Prescripción

**Las compañías farmacéuticas financian tres cuartas partes del presupuesto de la FDA para las revisiones científicas, y la agencia utiliza cada vez más la vía acelerada para aprobar medicamentos caros con efectos adversos significativos y sin beneficios demostrados para la salud.** (*As pharma companies underwrite three-fourths of the FDA's budget for scientific reviews, the agency is increasingly fast-tracking expensive drugs with significant side effects and unproven health benefits*). Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá

M. Chen  
*Propublica*, 26 de junio de 2018  
<https://www.propublica.org/article/fda-repays-industry-by-rushing-risky-drugs-to-market>  
Traducido por Salud y Fármacos

**Las terapias que la FDA designa como 'avances significativos' pueden no ser verdaderos avances científicos** (*FDA-designated 'breakthrough' therapies may not actually be scientific breakthroughs*) Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá

Ike Swetlitz  
*Statnews*, 11 de abril de 2018  
Traducido por Salud y Fármacos

**Aprobaciones de medicamentos oncológicos por la FDA en la mira** (*US FDA cancer drug approvals in the spotlight*) Ver en Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Agencias Reguladoras en EE UU y Canadá

Shreeya Nanda  
*medwireNews*, 3 de mayo de 2018  
<https://www.medwirenews.com/oncology/us-fda-cancer-drug-approvals-in-the-spotlight/15736114>  
Traducido por Salud y Fármacos

**Monografías sobre medicamentos en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS**

Roth L, Adler M, Jaina T, Bemponga D  
*Bull World Health Organ* 2018;96:378-385  
<http://dx.doi.org/10.2471/BLT.17.205807>

**Objetivo.** Concienciar sobre la importancia de los estándares farmacéuticos públicos, identificar si, y, si es así, las farmacopeas actuales no son suficientes para el desarrollo de monografías nuevas y completas y fomentar la colaboración entre las distintas farmacopeas, para priorizar, desarrollar y poner a disposición estándares para los medicamentos clave para los cuales no existen monografías completas.

**Métodos.** En agosto de 2017, se extrajeron ocho farmacopeas para identificar cuáles de los 669 medicamentos de la 20ª edición de la Lista Modelo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estaban cubiertos por monografías completas o incompletas. Las farmacopeas que incluimos fueron la Farmacopea Brasileña, la Farmacopea Británica, la Comisión de Farmacopea India, la Farmacopea Internacional, la Farmacopea Japonesa, la Farmacopea Mexicana, la Farmacopea de la República Popular de China y la Farmacopea de los Estados Unidos.

**Resultados.** Para 99 (15 %) de los medicamentos en la Lista Modelo, no se encontraron monografías disponibles en ninguna de las ocho farmacopeas investigadas. Solo el 3 % (1/30) de los medicamentos cardiovasculares enumerados, mientras que el 28 % (9/32) de los medicamentos antirretrovirales y el 23 % (6/26) de los medicamentos antipalúdicos carecían de monografías.

**Conclusión.** Parece que no existen estándares públicos para muchos de los considerados medicamentos esenciales. Para

abordar este déficit, se necesita una mayor colaboración en la comunidad de la salud global.

**Nueva calculadora de riesgo podría cambiar la cantidad de aspirina, estatinas y medicamentos para la presión arterial que algunas personas consumen** (*New risk calculator could change the aspirin, statins, and blood pressure medications some people take*)

Elizabeth Cooney

Statnews, 4 de junio de 2018

[https://www.statnews.com/2018/06/04/new-risk-calculator-could-change-the-aspirin-statins-and-blood-pressure-medications-some-people-take/?utm\\_source=STAT+Newsletters&utm\\_campaign=ee5daa5ed8-Pharmalot&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_8cab1d7961-ee5daa5ed8-149615549](https://www.statnews.com/2018/06/04/new-risk-calculator-could-change-the-aspirin-statins-and-blood-pressure-medications-some-people-take/?utm_source=STAT+Newsletters&utm_campaign=ee5daa5ed8-Pharmalot&utm_medium=email&utm_term=0_8cab1d7961-ee5daa5ed8-149615549)

Traducido por Salud y Fármacos

Más de 11 millones de personas podrían tener que reconsiderar si toman medicamentos para evitar ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, según una nueva investigación que dice que las directrices actuales sobreestiman el riesgo para algunas personas y lo subestiman para otras, especialmente para los afroamericanos.

En este momento, los médicos pueden consultar una calculadora en línea o que es accesible desde las historias clínicas electrónicas para decidir si los pacientes podrían beneficiarse de la aspirina, las estatinas o de los medicamentos para la presión arterial. Las estimaciones de riesgo a 10 años de sufrir una enfermedad cardiovascular se derivaron en 2013 y fueron respaldadas por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Estadounidense del Corazón. Se basaron en análisis estadísticos que combinaron datos de grandes estudios como el Framingham Heart Study original, cuyos participantes tenían entre 30 y 62 años en 1948.

Un equipo de Stanford ha creado una nueva calculadora actualizando las fuentes de datos (añadiendo el estudio más reciente, el Jackson Heart Study, y el estudio multiétnico de la aterosclerosis, entre otros) y aplicando nuevos métodos estadísticos. Dicen que sus hallazgos, publicados el lunes en *Annals of Internal Medicine*, mejoran la exactitud de las estimaciones de riesgo en múltiples poblaciones. También predicen que su calculadora, y otras parecidas, tendrán que actualizarse con el paso del tiempo.

"Creo que este modelo es un paso en la dirección correcta" en comparación con la calculadora de 2013, dijo Nancy Cook, profesora de medicina de Harvard Medical School en el Brigham and Women's Hospital en Boston que estudia y desarrolla modelos de riesgo, incluyendo el Reynolds Risk Score. "Creo que es un modelo más preciso, mejor calibrado y el riesgo estimado se ajusta mejor al riesgo observado".

El Dr. Sanjay Basu, profesor asistente de investigación de resultados en atención primaria en Stanford y autor principal del estudio, dijo que se sintió motivado a investigar las pautas que se está utilizando ahora porque no se ajustaban a los pacientes que tenía enfrente, especialmente si eran afroamericanos. Uno de sus

pacientes afroamericanos, por ejemplo, un hombre fumador con colesterol alto fue clasificado como de bajo riesgo.

Eso le pareció "extraño" ¿La explicación? Como en los estudios elegidos para el análisis de 2013 había pocos afroamericanos, los métodos estadísticos generalizaron las conclusiones del conjunto de datos para ese pequeño grupo de personas. Esta técnica puede ocasionar errores aleatorios de "sobreajuste", es decir generalizaciones a partir de poblaciones pequeñas, generando resultados poco probables como pasó con su paciente, dijo Basu.

Para su análisis, Basu y sus colegas de Stanford utilizaron herramientas estadísticas nuevas, que se utilizan en el aprendizaje automático y no suelen usarse en epidemiología: generalmente predicen cómo los consumidores responden a la publicidad o clasifican los videos de YouTube de perros versus lobos, por ejemplo. Basu dijo que el objetivo es el mismo: distinguir las características sutiles y las relaciones, en este caso, medidas clínicas que acarrearán un mayor riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular.

Para probar sus métodos, los investigadores crearon dos modelos. En el primero, actualizaron las cohortes que ellos usaron. Las poblaciones eran más diversas racial y étnicamente, y también reflejaban factores que no necesariamente se pueden captar en los análisis de sangre. La nutrición, la actividad física o incluso el ser fumador pasivo pueden afectar el riesgo inicial de enfermedad de una persona, y esto no se reconocía en la década de 1940. Es por eso que las calculadoras de riesgo tienen que irse actualizando.

La actualización de las cohortes, por sí sola, no afectó las estimaciones de riesgo. Pero en su segundo modelo, usaron cohortes actualizadas y métodos estadísticos más nuevos. Esto mostró una mejora sustancial.

¿Cómo sabían que sus estimaciones de riesgo eran mejores? Compararon su segundo modelo de quién estaba en riesgo de ataque cardíaco o accidente cerebrovascular con los datos de los pacientes 10 años más tarde, que muestran si esas personas realmente sufrieron un ataque cardíaco o un derrame cerebral.

El segundo modelo reclasificó correctamente a 13 personas como de bajo riesgo por cada persona que reclasificó incorrectamente. Definieron el "alto riesgo" como una probabilidad anticipada del 7,5% de ataque cardíaco o embolia en los próximos 10 años.

Los investigadores documentaron que su nueva calculadora eliminó las estimaciones "extrañas" entre los afroamericanos que Basu había identificado en su clínica de atención primaria. La calculadora de 2013 cometió errores en ambas direcciones para los afroamericanos con la misma presión arterial, colesterol, edad, sexo, tabaquismo y diabetes que los blancos. A veces predijo que tenían un 70% menos de riesgo de ataque cardíaco o accidente cerebrovascular que los blancos; otras veces encontró un incremento del riesgo del 250%; ambas cifras son biológicamente improbables, dijo Basu.

En su nuevo modelo, menos del 1% de los afroamericanos tenían estimaciones de riesgo tan increíblemente diferentes en comparación con las personas blancas con las mismas características.

Mientras calificaban al nuevo trabajo como estadísticamente sólido, el Dr. Andrew DeFilippis y Patrick Trainor de la Universidad de Louisville también cuestionaron cómo la raza podría cambiar la forma en que los factores de riesgo contribuyen a un ataque cardíaco o un derrame cerebral. En otras palabras, podría haber diferencias genuinas en el riesgo según la raza, pero la nueva calculadora no da cuenta de eso, dijeron.

"Esta pregunta es oportuna porque entre 2000 y 2019 más de la mitad del crecimiento de la población de EE UU se debe al aumento de la población hispana y un 40% de aumento entre los asiáticoestadounidenses", escribieron en una editorial que se publicó con el estudio de Stanford. "Claramente, necesitamos una herramienta de evaluación de riesgos precisa para estas poblaciones estadounidenses en crecimiento".

Entonces, ¿qué deben hacer ahora los pacientes y sus médicos?

Primero, el estudio debe ser repetido y evaluado por investigadores independientes, y luego probado en diferentes entornos clínicos, dijo Basu. Aun así, no habrá una decisión única de tratamiento.

"Descubrimos que el riesgo para una persona podría ser mayor de lo que se creía anteriormente y en otros casos podría ser mucho menor", dijo Basu. "Si bien la elección de la terapia es una decisión personal entre el paciente y su médico, en función de una serie de factores, esa decisión y esa discusión podrían basarse en cálculos de riesgo mucho más precisos".

El Dr. Donald Lloyd-Jones, presidente del departamento de medicina preventiva de la Universidad Northwestern y copresidente del grupo de trabajo que creó las directrices de riesgo de 2013, dijo que los investigadores de Stanford "aplicaron algunos métodos muy interesantes y nuevos sobre cómo podemos mejorar ecuaciones de riesgo. Y esto es lo que debería suceder".

En su opinión, cualquier ecuación de riesgo es solo un punto de partida si el puntaje de un paciente es ambiguo. Entonces es cuando hay que hacer otra prueba, dijo, como una tomografía computarizada para revelar los niveles de calcio coronario antes de prescribir una estatina.

"La ecuación de riesgo está ahí para iniciar una conversación, no para tomar una decisión definitiva", dijo Lloyd-Jones.

**Transición de los medicamentos de marca a los biosimilares: revisión sistemática de los resultados clínicos** (*Switching reference medicines to biosimilars: A systematic literature review of clinical outcomes*)

Hillel P. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM et al. *Drugs*, 2018;78:463–478 <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y>

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40265-018-0881-y.pdf>

Traducido por Salud y Fármacos

## Puntos clave

Se revisó la literatura científica (desde 1993 hasta el 30 de junio de 2017) para identificar las publicaciones con datos primarios sobre el cambio simple o múltiple de medicamentos biológicos de referencia a biosimilares.

Se identificaron un total de 90 estudios que involucraron a siete entidades moleculares para tratar 14 indicaciones, que inscribieron a un total de 14.225 individuos.

La gran mayoría de los estudios, tras una sola transición no se encontraron diferencias en la seguridad, eficacia o inmunogenicidad, en comparación con los pacientes en los que no se cambió el tratamiento. Hasta la fecha solo se ha publicado un pequeño número (tres) de estudios de múltiples cambios, pero tampoco se detectaron diferencias.

En general, los resultados sugieren un bajo riesgo de seguridad o de pérdida de eficacia después de cambiar a un biosimilar.

## Resumen

**Introducción.** Para evaluar la posibilidad de que la transición del uso de medicamentos biológicos de referencia a biosimilares pudiera alterar los resultados clínicos, incluyendo mayor inmunogenicidad, problemas de la seguridad o eficacia disminuida para los pacientes, se realizó una revisión sistemática de todos los estudios de intercambio entre biológicos relacionados (incluyendo los biosimilares).

**Métodos.** Se realizó una búsqueda sistemática utilizando las bases de datos de Medline y Embase hasta el 30 de junio de 2017, empleando términos médicos específicos. Además, se utilizó el método de bola de nieve y una búsqueda manual. Se consideraron las publicaciones que contenían información de eficacia o seguridad relacionada con un cambio de un medicamento de referencia a un biosimilar. Se excluyeron estudios que no estuvieran escritos en inglés, que no se hubieran realizado en humanos, las editoriales, y las notas y encuestas breves.

**Resultados.** Encontramos datos primarios disponibles de 90 estudios que reclutaron a 14.225 individuos únicos, y que incluyeron medicamentos proteínicos utilizados como tratamientos paliativos, así como otros agentes terapéuticos. Los medicamentos contenían siete entidades moleculares diferentes que se usaron para tratar 14 enfermedades. La gran mayoría de las publicaciones no informaron diferencias en inmunogenicidad, seguridad o eficacia. La naturaleza y la intensidad de las señales de seguridad notificadas después de pasar de los medicamentos de referencia a los biosimilares fueron las mismas que las que ya se conocen por el uso continuado de los medicamentos de referencia. Tres grandes estudios de cambios múltiples con diferentes biosimilares no mostraron diferencias en la eficacia o la seguridad después de múltiples cambios entre el producto de referencia y el biosimilar. Dos publicaciones informaron una pérdida de eficacia o mayores tasas de abandono.

**Conclusiones.** Si bien el uso de cada biológico debe evaluarse individualmente, estos resultados aseguran a los profesionales sanitarios y al público que el riesgo de problemas de seguridad relacionados con la inmunogenicidad o la disminución de la eficacia no cambia después de pasar de un medicamento biológico de referencia a un medicamento biosimilar

### Nueva guía de práctica clínica: Disminución en la prescripción de benzodiazepinas (*Deprescribing benzodiazepines: New primary care guidelines issued*)

Nicola M. Parry

Medscape, May 15, 2018

<https://www.medscape.com/viewarticle/896683>

Traducido por Medscape

Una nueva guía de práctica clínica aspira ayudar a los médicos a dejar de prescribir de forma segura los agonistas del receptor benzodiazepínico, incluyendo benzodiazepinas, zopiclona y zolpidem, en pacientes adultos.<sup>[1]</sup>

Las recomendaciones de la guía se basan en los estudios clave de dejar de prescribir los agonistas del receptor benzodiazepínico para el insomnio, así como en el análisis de los efectos adversos secundarios al uso de los agonistas del receptor benzodiazepínico, las preferencias de los pacientes y las implicaciones económicas.

El Dr. Kevin Pottie, especialista en medicina familiar, de la *University of Ottawa*, en Ottawa, Canadá, y sus colaboradores publicaron la guía en la edición de mayo de la revista *Canadian Family Physician*, observando que los agonistas del receptor benzodiazepínico aún se prescriben ampliamente como un tratamiento a largo plazo para el insomnio en adultos tanto en la comunidad como en los hospicios.

Sin embargo, aunque el uso a corto plazo (hasta 6 semanas) de los agonistas del receptor benzodiazepínico para el insomnio puede mejorar la latencia del sueño por 4 minutos y una hora adicional de sueño, su uso prolongado puede llevar a la dependencia física y psicológica, dicen.

Además, la evidencia reciente sugiere que la eficacia de estos medicamentos para el insomnio disminuye después de 4 semanas, pero los efectos adversos puede que persistan.

En pacientes de edad avanzada, el uso de estos agentes se ha asociado con caídas, demencia, accidentes automovilísticos y dependencia física, señalan los autores, pero los datos muestran que tales daños a menudo se pasan por alto, especialmente en pacientes de edad avanzada.

"Esta guía describe estos daños y, a través de una revisión sistemática, demuestra la eficacia de decrecer las dosis mediante regímenes que disminuyen lentamente las dosis en pacientes que estaban dispuestos a participar en los estudios", explican los autores, señalando que actualmente no existen guías basadas en evidencia para asesorar a los médicos sobre cómo dejar de prescribir los agonistas del receptor benzodiazepínico.

"Muchos pacientes están dispuestos a dejar los agonistas del receptor benzodiazepínico cuando saben que pueden esperar mejoras en la cognición y reducción de los otros efectos secundarios", observan. "Las herramientas provistas con esta guía —un algoritmo para la toma de decisiones y un volante de información para el paciente— tienen la intención de ayudar a los médicos a comunicar a los pacientes la importancia del tema y a implementar esquemas para dejar prescribirlos".

### El proceso de consenso identifica a las benzodiazepinas como clave para dejar de prescribirlas

El Dr. Pottie y sus colaboradores dicen que *Choosing Wisely Canada* recomienda que se eviten los agonistas del receptor benzodiazepínico como tratamiento de primera línea para el insomnio en personas mayores, y que en 2015, estos fueron seleccionados en un consenso canadiense por médicos familiares, farmacéuticos, enfermeras y geriatras, como la clase de medicamentos más importante para desarrollar una guía para dejar de prescribirlas.

El equipo que formuló la nueva guía incluyó a ocho médicos (un médico familiar, dos psiquiatras, un psicólogo clínico, un farmacólogo clínico, dos farmacéuticos clínicos y un geriatra) y un metodólogo.

Se enfoca en adultos mayores de 18 años, especialmente en pacientes de edad avanzada (65 años o más), que reciben uno de los agonistas del receptor benzodiazepínico para tratar el insomnio primario o el insomnio asociado a comorbilidades subyacentes.

Durante el desarrollo de la guía, la revisión de la evidencia no identificó daños sustanciales al decrecer los agonistas del receptor benzodiazepínico en adultos, dicen los autores. Calificaron la recomendación de la reducción en pacientes de edad avanzada como "fuerte".

Por el contrario, calificaron la recomendación de la reducción en adultos más jóvenes como "débil" debido al menor riesgo (en esta población) de presentar los efectos adversos asociados con el uso prolongado de estos medicamentos.

Según las recomendaciones de la guía, los médicos deben discutir la necesidad de reducir lentamente los agonistas del receptor benzodiazepínico en todos los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años), independientemente de la duración del tratamiento, así como en aquellos entre 18 a 64 años de edad que hayan usado estos fármacos más de 4 semanas.

Sin embargo, los autores enfatizan que esta guía no aplica a pacientes con otros trastornos del sueño, ansiedad o depresión sin manejo u otras condiciones de salud física o mental que puedan causar o agravar el insomnio.

No hay información sobre cómo reducir las dosis, pero el algoritmo ayuda con el manejo de las expectativas. Los autores sugieren que los médicos deberían ofrecer una estrategia para dejar de prescribir los agonistas del receptor benzodiazepínico a todos los pacientes adultos elegibles.

Sin embargo, dicen que su revisión no identificó estudios que compararan los diferentes enfoques de disminución progresiva. Recomiendan que los médicos consideren utilizar una tasa de disminución más lenta (potencialmente durante varios meses) en pacientes que tienen un mayor riesgo de recaída, incluidos aquellos con antecedentes de angustia psicológica o uso a largo plazo.

Durante la fase de disminución progresiva, el algoritmo indica la necesidad de supervisar a los pacientes cada 1 a 2 semanas para observar los beneficios esperados (incluyendo mejoras en la

cognición, estado de alerta, sedación diurna y la incidencia de caídas) y síntomas de abstinencia (incluyendo insomnio, ansiedad, irritabilidad, sudoración y síntomas gastrointestinales).

Los autores también sugieren que los médicos usen estrategias de manejo del comportamiento para ayudar a los pacientes con insomnio.

De hecho, su revisión sistemática mostró que el uso de la terapia cognitivo-conductual en combinación con la reducción progresiva de los agonistas del receptor benzodiazepínico mejora las tasas de cesación en comparación con aquellos sin la terapia.

### **Panfleto de información para el paciente**

Debido a que los pacientes y sus familias juegan un rol central en la decisión de continuar, disminuir o suspender los agonistas del receptor benzodiazepínico, el Dr. Pottie y sus colaboradores desarrollaron un panfleto de información para ayudar a los médicos a guiar estas discusiones.

"Tales estrategias de participación (destinadas a educar a los pacientes con respecto al uso de los agonistas del receptor benzodiazepínico e involucrarlas en los planes de disminución progresiva) se han empleado con éxito como parte de las intervenciones para decrecer los medicamentos", aseguran.

Aunque los autores creen que esta nueva guía ayudará a los médicos a iniciar las discusiones sobre dejar de prescribir los agonistas del receptor benzodiazepínico, reconocen que aún existen brechas con respecto a esta estrategia.

"El [equipo de desarrollo de la guía] proporcionará actualizaciones a las guías de manera rutinaria a medida que surjan nuevas pruebas que podrían cambiar las recomendaciones", concluyen, agregando que la evaluación prospectiva de los efectos de este y otras guías para decrecer las prescripciones "serán parte de una estrategia de investigación en el futuro".

*Este estudio fue apoyado por el Government of Ontario. Varios autores han declarado haber recibido financiación del Institute for Healthcare Improvement, The Commonwealth Fund, el Patient-Centered Outcomes Research Institute, los National Institutes of Health y Pfizer Canada.*

*Un autor declaró haber recibido financiación por conferencias de la Ontario Long Term Care Physicians Association, la Ontario Pharmacists Association y la Canadian Society of Hospital Pharmacists. Otro autor ha declarado que es miembro del Alberta Expert Committee on Drug Evaluation and Therapeutics. Los autores restantes han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.*

### **Fuente original**

1. Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, y cols. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. May 2018;64(5):339-351. PMID: 29760253.

**Diclectin. El medicamento para las náuseas matutinas no funciona, según muestran documentos confidenciales de la industria revisados por un médico** (*Morning sickness drug*

*Diclectin doesn't work, confidential industry documents reviewed by doctor show*)

Kelly Crowe

*CBC News*, 17 de enero de 2018

<http://www.cbc.ca/news/health/diclectin-pregnancy-nausea-vomiting-persaud-duchesnay-confidential-industry-documents-health-canada-1.4491300>

Traducido por Salud y Fármacos

Datos confidenciales de la industria revelan que una píldora contra las náuseas matutinas que han consumido cientos de miles de mujeres canadienses no alcanzaba los objetivos de eficacia que había establecido la propia compañía.

El medicamento se llama Diclectin, una combinación de vitamina B6 y un antihistamínico común, y se recomienda como tratamiento para mujeres que tienen náuseas y vómitos durante el embarazo. Los doctores canadienses escriben 300.000 recetas de Diclectin anualmente.

Sin embargo, cuando Nav Persaud, médico de familia de Toronto, volvió a analizar los datos originales de un ensayo clínico financiado por el fabricante en 2009, no pudo encontrar evidencia de que la píldora fuera efectiva. De hecho, Persaud descubrió que la píldora no alcanzaba el umbral preestablecido por la compañía farmacéutica Duchesnay.

"He dejado de recetar este medicamento por completo. No creo que deba prescribirse. Pienso que los pacientes no deben tomarlo", dijo Persaud.

Su investigación sobre Diclectin comenzó con la pregunta de un paciente: ¿Funciona esta píldora? Con el cuaderno de recetas en la mano, Persaud se dio cuenta de que no sabía, a pesar de que le habían enseñado a recetar Diclectin a las mujeres embarazadas que experimentaban náuseas y vómitos.

"Había prescrito rutinariamente el medicamento sin pensar".

Cuando revisó la literatura científica, no pudo encontrar datos sobre la eficacia de Diclectin. Así que hizo lo que supuso sería una solicitud de rutina a Health Canada para acceder a la información que la agencia tiene sobre el medicamento.

"Si soy un médico que receta este medicamento, obviamente, Health Canada me va a mostrar toda la información sobre su efecto clínico", pensó Persaud.

Estaba equivocado. La información se considera información empresarial confidencial y Health Canada se negó a entregarla. Esto fue en 2011.

### **7 años de lucha por los datos**

Durante los siete años siguientes, Persaud presentó solicitudes de información tanto a la FDA como a Health Canada con poco éxito. Pero después de que en 2014 se aprobara la Ley Vanessa (Ley para proteger a los canadienses de las drogas inseguras), Health Canada acordó mostrarle los datos del ensayo que el fabricante realizó en 2009, pero solo después de exigirle que firmara un acuerdo de confidencialidad con la promesa de destruir los documentos.

Mientras revisaba las miles de páginas, se dio cuenta de que la compañía no exigía su propio estándar. En el plan original del estudio, se había decidido que el medicamento tenía que mostrar una mejoría de tres puntos en una escala de síntomas. Pero al final, la diferencia entre el medicamento y el placebo fue de menos de un punto, quedando muy por debajo del objetivo de la compañía.

"Así que está claro que los resultados del estudio indican que el medicamento no es efectivo", dijo Persaud.

Persaud no es el primero en notar que la evidencia sobre Diclectin es débil.

La FDA aprobó el medicamento en 2013, pero un documento interno de revisión señala que "el efecto del tratamiento fue pequeño". Un panel de asesores científicos de Health Canada realizó una revisión de Diclectin en 2016, y señaló que los resultados del estudio "no eran definitivos" y que el beneficio clínico del medicamento era "incierto". Aún así, el comité no recomendó ningún cambio en la etiqueta del medicamento.

En un correo electrónico enviado hoy, Health Canada dijo a CBC News: "La evidencia disponible continúa favoreciendo a Diclectin en el tratamiento de las náuseas y los vómitos durante el embarazo".

Duchesnay dijo en un comunicado a CBC: "Se ha probado tanto la seguridad como la eficacia de la doxilamina-piridoxina en múltiples estudios de cohortes, metanálisis, un estudio ecológico y un estudio de desarrollo neurológico, entre otros".

### Larga historia

Diclectin evolucionó a partir de un antiguo medicamento llamado Bendectin, que a partir de la década de 1950 se recetó ampliamente a mujeres embarazadas. Para 1979, existían dos versiones: la píldora original de EE UU y la versión canadiense, Diclectin. La compañía estadounidense Merrell Dow Pharmaceuticals dejó de vender Bendectin en 1983, después de una serie de demandas alegando que provocaba defectos de nacimiento, un riesgo que nunca se comprobó. Después de muchas décadas de uso, Diclectin se considera seguro.

Duchesnay dice 35 millones de mujeres en todo el mundo han utilizado Diclectin.

Sin embargo, los propios datos de la compañía muestran que, independientemente de si las mujeres tomaron un placebo o la píldora real, todas se sintieron mejor al final del estudio de dos semanas. Persaud dice que tanto los médicos como los pacientes pueden suponer que el medicamento las hace sentir mejor, cuando en realidad la condición mejora espontáneamente.

"Si eres clínico y lo prescribes y las mujeres vuelven dos semanas más tarde y se sienten mejor, ¿qué vas a creer?"

Aún así, la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá continuará recomendando el medicamento para las náuseas matutinas. Y Health Canada no tiene planes de retirar su permiso de comercialización.

### ¿Ahora que?

Persaud espera que poco cambie a raíz de su investigación.

"En un mundo ideal, sería eliminado del mercado porque ha demostrado ineficaz. La realidad es que hay mucho impulso para seguir prescribiéndolo".

Pero ¿se debe prescribir un medicamento si no hay evidencia de que funcione? Todos los medicamentos tienen algunos efectos secundarios. Con Diclectin, algunas mujeres se sentirán adormecidas por el antihistamínico. Y también está el costo: alrededor de US\$90 al mes.

Steve Morgan, que estudia política farmacéutica en la Universidad de British Columbia, dijo que una de las razones en pro de regular los medicamentos es proteger a los consumidores de los productos que no funcionan.

"Los medicamentos de venta con receta... son compuestos que pueden tener impactos positivos y negativos. Si el tratamiento no aporta un beneficio comprobado, entonces no hay justificación para exponer a los pacientes al riesgo de daño", dijo a CBC News en un correo electrónico.

Mientras tanto, Nav Persaud se está preparando para comenzar a eliminar archivos, ya que los términos del acuerdo de confidencialidad que Health Canada le exigió que firmara lo obligan. Pero él piensa que otros médicos deberían poder ver los datos y tomar sus propias decisiones. Así que incluso mientras borra los archivos, ha enviado una nueva solicitud a Health Canada para obtener permiso para hacer públicos los documentos.

En cuanto al paciente que hizo la pregunta original, "No tomó el medicamento y obviamente tenía razón y yo estaba equivocado", dijo Persaud. Le dije que después de irse lo investigué y que ese encuentro cambió mi práctica y la forma en que obtengo información sobre los tratamientos. "Si ese paciente no lo hubiera cuestionado, probablemente hoy todavía estaría prescribiendo el medicamento".

### Dolor de garganta: Guía NICE para la prescripción de antibióticos (*Sore throat (acute): antimicrobial*)

*Prescribing*

NICE, 26 de enero de 2018

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/resources/sore-throat-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-1837694694085>

Puede encontrar la guía completa en inglés en el encabezado.

La guía tiene como objetivo disminuir el uso innecesario de antibióticos. La mayoría de veces, el dolor de garganta es de origen viral y puede durar hasta una semana.

En este enlace puede encontrar los algoritmos de tratamiento, están en inglés

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/resources/visual-summary-pdf-4723226606>

### Hipertensión. Las tiazidas, el primer product para la hipertensión (*Thiazides best first choice for hypertension*)

JM. Wright, VM. Musini, R. Gill  
*Cochrane Library*, 18 de abril de 2018  
[http://www.cochrane.org/CD001841/HTN\\_thiazides-best-first-choice-hypertension](http://www.cochrane.org/CD001841/HTN_thiazides-best-first-choice-hypertension)

Traducido por Salud y Fármacos

### Preguntas de revisión.

En esta primera actualización de una revisión publicada en 2009, queríamos determinar qué clase de fármaco es la mejor opción como tratamiento de primera línea para pacientes adultos con presión arterial elevada.

Para responder a esta pregunta se realizaron búsquedas en la literatura médica disponible para identificar todos los ensayos que compararon los medicamentos con placebo o ningún tratamiento. Los datos incluidos en esta revisión están actualizados hasta noviembre de 2017.

**Introducción.** La presión arterial alta o la hipertensión pueden aumentar el riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Una de las decisiones más importantes cuando se tratan personas con presión arterial elevada es con qué clase de medicamento se debe empezar. Esta decisión tiene importantes consecuencias en términos de impacto en la salud y el costo.

**Características del estudio.** En esta búsqueda actualizada no se encontraron ensayos nuevos. En la revisión original, encontramos 24 estudios que asignaron aleatoriamente a 58.040 personas adultas (edad media 62 años) con presión arterial alta, a cuatro clases diferentes de medicamentos o a placebo. La duración de estos estudios varió de tres a cinco años. Las clases de fármacos estudiadas incluyeron diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la ECA y bloqueadores de los canales de calcio.

**Resultados clave.** Concluimos que la mayoría de las pruebas demostraron que el uso de tiazidas en dosis bajas como primera línea de tratamiento redujo la mortalidad, los accidentes cerebrovasculares y el ataque cardíaco. Ninguna otra clase de medicamentos mejoró más los resultados de salud que las dosis bajas de tiazidas. Los betabloqueantes y las tiazidas en dosis altas dieron peores resultados.

**Conclusiones.** Evidencia de alta calidad respalda que se empiece el tratamiento con tiazidas en dosis bajas en la mayoría de los pacientes con presión arterial elevada. Afortunadamente, las tiazidas también son muy baratas.

**Calidad de la evidencia.** La evidencia sobre el uso de tiazidas en dosis bajas como primera línea de tratamiento fue de alta calidad. Juzgamos que la evidencia para las otras clases era de calidad moderada o baja.

**Conclusiones de los autores.** El tratamiento de primera línea con dosis bajas de tiazidas redujo todos los resultados de morbilidad y mortalidad en pacientes adultos con hipertensión primaria de moderada a grave. Los inhibidores de la ACE y los bloqueadores de los canales de calcio pueden ser igualmente efectivos como tratamientos de primera línea, pero la evidencia fue de menor calidad. Las tiazidas en dosis altas los

betabloqueantes como tratamientos de primera línea fueron inferiores a las tiazidas de primera línea en dosis bajas.

**VII. Tratamiento de bebés y adolescentes con VIH es deficiente** Ver en **Boletín Fármacos: Economía y Acceso 21 (3), bajo Acceso e Innovación**

Meghie Rodrigues

*SciDev.Net*, 23 de mayo de 2018

<https://www.scidev.net/america-latina/salud/noticias/tratamiento-de-bebes-y-adolescentes-con-vih-es-deficiente.html>

**Vitamina D, calcio o suplementos combinados para la prevención primaria de fracturas en adultos que viven en la comunidad** (*Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults*)

US Preventive Services Task Force

*JAM.*, 2018;319(15):1592-1599. doi:10.1001/jama.2018.3185

Traducido por Salud y Fármacos

**Importancia.** En EE UU, por el envejecimiento de la población, las fracturas osteoporóticas son una causa cada vez más importante de morbilidad y mortalidad. En el 2005, en EE UU hubo aproximadamente dos millones de fracturas osteoporóticas, y se prevé que la incidencia anual aumente a más de tres millones de fracturas para 2025. Durante los 12 meses posteriores a una fractura de cadera, muchos pacientes dejan de caminar de manera independiente, más de la mitad requieren asistencia con actividades de la vida diaria, y del 20% al 30% de los pacientes mueren.

**Objetivo.** Actualizar la recomendación del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE UU (USPSTF) de 2013 sobre la administración de suplementos de vitamina D, con o sin calcio, para prevenir fracturas.

**Revisión de la evidencia.** El USPSTF revisó la evidencia sobre la vitamina D, el calcio y la combinación de estos suplementos en la prevención primaria de fracturas en adultos que viven en la comunidad (definida como no vivir en un asilo de ancianos u otro entorno institucional). La revisión excluyó los estudios realizados en poblaciones con un trastorno que pudiera afectar el metabolismo óseo (ej., osteoporosis o deficiencia de vitamina D), y los que consumían medicamentos que se sabe están asociados con la osteoporosis (por ejemplo, esteroides a largo plazo) o con una fractura previa.

**Hallazgos.** El USPSTF encontró evidencia inadecuada para estimar los beneficios de la vitamina D, el calcio o de la combinación de estos suplementos para prevenir fracturas en hombres que viven en la comunidad y mujeres premenopáusicas. El USPSTF encontró evidencia adecuada de que la suplementación diaria con 400 UI o menos de vitamina D y 1000 mg o menos de calcio no aporta ningún beneficio en la prevención primaria de fracturas en mujeres posmenopáusicas que viven en la comunidad. El USPSTF encontró evidencia inadecuada para estimar los beneficios de dosis superiores a 400 UI de vitamina D o más de 1000 mg de calcio para prevenir fracturas en mujeres posmenopáusicas que viven en la comunidad. El USPSTF encontró evidencia adecuada de que la

suplementación con vitamina D y calcio aumenta la incidencia de cálculos renales.

**Conclusiones y recomendaciones.** El USPSTF concluye que la evidencia actual es insuficiente para evaluar el balance entre los beneficios y riesgos de la vitamina D y los suplementos de calcio, solos o combinados, en la prevención primaria de fracturas en hombres asintomáticos y mujeres premenopáusicas que viven en la comunidad. (I declaración) El USPSTF concluye que la evidencia actual es insuficiente para evaluar el balance riesgo-beneficio de la administración diaria de suplementos en dosis superiores a 400 UI de vitamina D y más de 1000 mg de calcio para la prevención primaria de fracturas en mujeres posmenopáusicas que viven en la comunidad (I declaración). El USPSTF recomienda no administrar suplementos diarios con 400 UI o menos de vitamina D y 1000 mg o menos de calcio para la prevención primaria de fracturas en mujeres posmenopáusicas que viven en la comunidad. (Recomendación D) Estas recomendaciones no se aplican a personas con antecedentes de fracturas osteoporóticas, mayor riesgo de caídas o un diagnóstico de osteoporosis o deficiencia de vitamina D.

Fuente: Kahwati LC, Weber RP, Pan H, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults. Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(15):1600–1612. doi:10.1001/jama.2017.21640

### Vacunas para prevenir la influenza en adultos sanos

(*Vaccines for preventing influenza in healthy adults*)

V. Demicheli, T. Jefferson, E. Ferroni, et al  
Cochrane Acute Respiratory Infections Group  
*Cochrane Library*, DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub6  
<http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001269.pub6/abstract>  
Traducido por Salud y Fármacos

### Resumen

**Introducción.** Las consecuencias de la gripe en adultos son, principalmente, la ausencia laboral. A nivel internacional se recomienda la vacunación de las mujeres embarazadas. Esta es una actualización de una revisión publicada en 2014. Solo se realizarán futuras actualizaciones de esta revisión si aparecen nuevos ensayos o vacunas. Los datos observacionales incluidos en versiones previas se han conservado por razones históricas, pero no se han actualizado por su falta de influencia en las conclusiones de la revisión.

**Objetivos.** Evaluar el efecto (eficacia, efectividad y daño) de las vacunas contra la influenza en adultos sanos, incluyendo en las mujeres embarazadas.

**Métodos de búsqueda.** Se realizaron búsquedas en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL, 2016, Número 12), MEDLINE (enero de 1966 al 31 de diciembre de 2016), Embase (1990 al 31 de diciembre de 2016), la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos de la OMS (ICTRP; 1 de julio de 2017), y ClinicalTrials.gov (1 de julio de 2017), y se consultaron las bibliografías de los artículos recuperados.

**Criterios de selección.** Ensayos controlados aleatorios (ECA) o cuasi-ECA que compararon el impacto de las vacunas contra la influenza con placebo o ninguna intervención en la incidencia de influenza de origen natural en individuos sanos de entre 16 y 65 años. Las versiones anteriores de esta revisión incluían estudios observacionales comparativos que evaluaban cohortes de daños graves y raros, y estudios de casos y controles. Debido a la calidad incierta de los estudios observacionales (es decir, no aleatorizados) y su falta de influencia en las conclusiones de la revisión, decidimos actualizar solo la evidencia aleatorizada. Las búsquedas de estudios comparativos observacionales ya no se actualizan.

**Recogida y análisis de datos.** Dos revisores evaluaron de forma independiente la calidad de los ensayos y extrajeron los datos. Utilizamos GRADE para calificar la certeza de la evidencia de los resultados clave (influenza, enfermedad similar a la influenza (ILI), hospitalización y efectos adversos).

**Resultados principales.** Incluimos 52 ensayos clínicos de más de 80.000 personas que evaluaban la seguridad y efectividad de las vacunas contra la influenza. Por ser los más relevantes para la toma de decisiones, presentamos los hallazgos de 25 estudios que compararon la vacuna parenteral inactivada de la influenza contra placebo o grupos de control en los que no se hizo nada. Los estudios se llevaron a cabo durante una sola temporada de influenza en América del Norte, América del Sur y Europa entre 1969 y 2009. No consideramos los estudios con alto riesgo de sesgo de influir en los resultados de nuestros resultados, excepto la hospitalización.

Las vacunas inactivadas contra la influenza probablemente reducen la influenza en adultos sanos de 2,3% sin vacunación a 0,9% con la vacuna (cociente de riesgo [RR] 0,41, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,36 a 0,47; 71.221 participantes; evidencia de certeza moderada) y probablemente reducen la ILI de 21,5% a 18,1% (RR 0,84, IC 95% 0,75 a 0,95, 25.795 participantes, evidencia de certeza moderada, hay que vacunar a 71 adultos sanos para prevenir un caso de influenza, y hay que vacunar a 29 adultos sanos para prevenir que uno de ellos experimente un ILI). La diferencia entre los dos valores del número de personas que hay que vacunar (NNV) depende de la diferencia en la incidencia confirmada de ILI e influenza en las poblaciones de estudio. La vacunación puede ocasionar una pequeña reducción en el riesgo de hospitalización de adultos sanos, del 14,7% a 14,1%, pero el IC es amplio y no descarta un gran beneficio (RR 0,96, IC 95% 0,85 a 1,08, 11.924 participantes; evidencia de baja certeza). Las vacunas pueden reducir poco o nada los días de baja laboral (-0,04 días, IC del 95%: -0,14 días a 0,06; evidencia con poca certeza). Las vacunas inactivadas causan un aumento en la fiebre: del 1,5% al 2,3%.

Identificamos un ECA y un ensayo clínico controlado que evaluaba los efectos de la vacunación en mujeres embarazadas. La eficacia de la vacuna inactivada que contiene pH1N1 contra la influenza fue del 50% (IC 95% 14% a 71%) en madres (NNV 55) y 49% (IC 95% 12% a 70%) en bebés hasta 24 semanas (NNV 56). No había datos disponibles sobre la eficacia contra la influenza estacional durante el embarazo. La evidencia de estudios observacionales mostró que la efectividad de las vacunas contra la ILI en mujeres embarazadas es del 24% (IC del 95%: 11% a 36%, NNV 94) y de la influenza en recién nacidos

de mujeres vacunadas es del 41% (IC del 95%: 6% a 63%, NNV 27).

Las vacunas con aerosol vivo tienen una efectividad global correspondiente a un NNV de 46. El desempeño de una o dos dosis de vacunas antipandémicas de virión completo de 1968 a 1969 fue mayor (NNV 16) contra ILI y (NNV 35) contra la influenza. En la pandemia de 1968 a 1969 tuvo un impacto limitado en las hospitalizaciones (NNV 94). La administración durante el embarazo de vacunas estacionales y la pandémica de 2009 no tuvieron un efecto significativo sobre el aborto o la muerte neonatal, pero esto se basó en datos observacionales.

### Conclusiones de los autores

Los adultos sanos que reciben la vacuna parenteral inactiva para la influenza en lugar de ninguna vacuna probablemente experimenten menos influenza, pasarán de tener una probabilidad de poco más del 2% a poco menos del 1% (evidencia de certeza moderada). También es probable que si se vacunan experimenten menos ILI, pero el grado de beneficio cuando se expresa en términos absolutos varía según el entorno. La variación en la protección contra la ILI puede deberse en parte a la clasificación inconsistente de los síntomas. La certeza de la evidencia de las pequeñas reducciones en hospitalizaciones y la ausencia laboral es baja. La protección contra la influenza y las ILI en madres y recién nacidos fue menor que los efectos observados en otras poblaciones consideradas en esta revisión.

Las vacunas aumentan el riesgo de una serie de eventos adversos, incluyendo un pequeño aumento de la fiebre, pero las tasas de náuseas y vómitos son inciertas. El efecto protector de la vacuna en mujeres embarazadas y recién nacidos también es muy modesto. No se encontraron pruebas de que haya una asociación entre la vacuna contra la influenza y los eventos adversos graves en los estudios comparativos considerados en esta revisión. 15 de los ECA incluidos fueron financiados por la industria (29%).

### Resumen en lenguaje sencillo

#### Vacunas para prevenir la influenza en adultos sanos

**Objetivo de revisión.** El objetivo de esta revisión Cochrane, publicada por primera vez en 1999, fue resumir las investigaciones que analizan los efectos de la inmunización con vacunas contra la influenza en adultos sanos durante las temporadas de gripe. Utilizamos información de ensayos aleatorios que comparan las vacunas con vacunas falsas o nada. Nos centramos en los resultados de los estudios que analizan las vacunas que utilizan virus de influenza inactivados, que se desarrollan matando el virus de la gripe con un producto químico y se administran mediante inyección a través de la piel. Evaluamos los efectos de las vacunas en la reducción del número de adultos con influenza confirmada y la cantidad de adultos con síntomas parecidos a la influenza, como dolor de cabeza, fiebre alta, tos y dolor muscular (enfermedad similar a la influenza o ILI). También evaluamos las hospitalizaciones y los daños que surgen de las vacunas. Los datos observacionales incluidos en versiones anteriores de la revisión se han conservado por razones históricas, pero no se han actualizado debido a su falta de influencia en las conclusiones de la revisión.

**¿Qué se estudió en esta revisión?** Más de 200 virus causan ILI, que tiene los mismos síntomas que la influenza (fiebre, dolor de cabeza, dolores, tos y secreción nasal). Sin exámenes de

laboratorio, los médicos no pueden distinguir entre ILI e influenza porque ambos duran días y rara vez causan enfermedades graves o la muerte. Los tipos de virus que contienen las vacunas contra la influenza generalmente son los que según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (vacuna estacional) se espera que circulen en las siguientes temporadas de influenza. La vacuna pandémica solo contiene la cepa del virus que es responsable de la pandemia (es decir, el tipo A H1N1 para la pandemia de 2009 a 2010).

**Resultados principales.** Encontramos 52 ensayos clínicos con más de 80.000 adultos. No fue posible determinar el impacto del sesgo en aproximadamente el 70% de los estudios incluidos porque no se informaban muchos detalles. Alrededor del 15% de los estudios incluidos estaban bien diseñados y realizados. Nos centramos en informar los resultados de 25 estudios que analizaron vacunas inactivadas. Las vacunas inyectables contra la influenza probablemente tengan un pequeño efecto protector contra la influenza y la ILI (evidencia de certeza moderada); 71 personas necesitarían vacunarse para evitar un caso de influenza y 29 necesitarían vacunarse para evitar un caso de ILI. La vacunación puede tener poco o ningún efecto apreciable en las hospitalizaciones (evidencia de baja certeza) o en la cantidad de días laborales perdidos.

No estábamos seguros de la protección que brinda la vacuna inactivada contra la influenza a las mujeres embarazadas frente a las ILI y la influenza, parece ser muy limitada.

La administración de vacunas estacionales durante el embarazo no mostró un efecto significativo sobre el aborto o la muerte neonatal, pero los datos eran observacionales.

### Mensajes clave

Las vacunas inactivadas pueden reducir la proporción de adultos sanos (incluyendo de mujeres embarazadas) que tienen influenza y ILI, pero su impacto es modesto. No estamos seguros de los efectos de las vacunas inactivadas en los días de trabajo perdidos o en las complicaciones graves de la influenza durante la temporada de influenza.

### ¿Hasta cuando está actualizada esta revisión?

La evidencia está actualizada hasta el 31 de diciembre de 2016.

### Vacunas para prevenir la influenza en niños sanos (*Vaccines for preventing influenza in healthy children*)

T. Jefferson, A. Rivetti, C. Di Pietrantonj, V. Demicheli  
Cochrane Acute Respiratory Infections Group  
*Cochrane Library* DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub5

<http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004879.pub5/abstract>

Traducido por Salud y Fármacos

### Resumen

**Introducción.** Las consecuencias de la influenza en niños y adultos son principalmente el ausentismo escolar y laboral. Sin embargo, el riesgo de complicaciones es mayor en niños y personas mayores de 65 años. Ésta es una actualización de una revisión publicada en 2011. Las actualizaciones futuras de esta revisión solo se realizarán cuando nuevos ensayos o vacunas estén disponibles. Los datos observacionales incluidos en

versiones anteriores de esta revisión se han conservado por razones históricas, pero no se han actualizado debido a su falta de influencia en las conclusiones de la revisión.

**Objetivos.** Evaluar los efectos (eficacia, efectividad y daño) de las vacunas contra la influenza en niños sanos.

**Métodos de búsqueda.** Se realizaron búsquedas en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL) (Cochrane Library 2016, Número 12), que incluye el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Infecciones Respiratorias Agudas, MEDLINE (1966 a 31 de diciembre de 2016), Embase (1974 a 31 de diciembre de 2016), Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos de la OMS (ICTRP, 1 de julio de 2017) y ClinicalTrials.gov (1 de julio de 2017).

**Criterios de selección.** Ensayos controlados aleatorios que comparan el efecto de las vacunas contra la influenza con placebo o ninguna intervención en la influenza de origen natural en niños sanos menores de 16 años. Las versiones anteriores de esta revisión incluyeron 19 cohortes y 11 estudios de casos y controles. Ya no estamos actualizando las búsquedas de estos diseños de estudio, pero hemos conservado los estudios observacionales con fines históricos.

**Recogida y análisis de datos.** Los autores de la revisión evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo y extrajeron los datos. Utilizamos GRADE para evaluar la certeza de la evidencia de los principales resultados en la influenza, en la enfermedad similar a la influenza (ILI), en las complicaciones (hospitalización, infección del oído) y en los eventos adversos. Debido a la variación del riesgo en el grupo control para la influenza y la ILI, los efectos absolutos se informan como la mediana del riesgo en el grupo control, y los números necesarios para vacunar (NNV). Para los otros resultados, se utilizan riesgos agregados del grupo de control.

**Resultados principales.** Incluimos 41 ensayos clínicos (> 200.000 niños). La mayoría de los estudios se realizaron en niños mayores de dos años y se compararon las vacunas vivas atenuadas o inactivadas con placebo o ninguna vacuna. Los estudios se realizaron durante temporadas únicas de influenza en EE UU, Europa Occidental, Rusia y Bangladesh entre 1984 y 2013. Al restringir los análisis a estudios con bajo riesgo de sesgo se evidenció que la influenza y la otitis media fueron los únicos resultados donde el impacto del sesgo fue insignificante. La variabilidad en el diseño de los estudios y en la presentación de los informes impidieron el metanálisis de los efectos adversos.

**Vacunas vivas atenuadas.** Comparando con placebo o con no hacer nada, las vacunas vivas atenuadas probablemente reducen el riesgo de infección gripal en niños de 3 a 16 años del 18% al 4% (cociente de riesgos [RR] 0,22; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,11 a 0,41; 7.718 niños, pruebas de certeza moderada), y pueden reducir la ILI en un grado menor, del 17% al 12% (RR 0,69; IC del 95%: 0,60 a 0,80; 124.606 niños; evidencia con poca certeza). Siete niños necesitarían vacunarse para prevenir un caso de influenza y 20 niños necesitarían vacunarse para evitar que un niño sufra una ILI. La incidencia de otitis media aguda durante la influenza estacional probablemente sea similar después de la vacuna o del placebo, pero este resultado proviene de un solo estudio con tasas particularmente altas de otitis media aguda (RR

0,98; IC del 95%: 0,95 a 1,01; evidencia de certeza moderada). No hubo información suficiente para determinar el efecto de las vacunas en el ausentismo escolar debido a que la evidencia de certeza de un estudio era muy baja. Vacunar a los niños puede hacer que menos padres se ausenten del trabajo, aunque el IC incluye ningún efecto (RR 0,69; IC del 95%: 0,46 a 1,03; evidencia con poca certeza). Los datos sobre las consecuencias más graves de las complicaciones de la gripe que ocasionaron hospitalización no estaban disponibles. Los datos de cuatro estudios que midieron la fiebre después de la vacunación variaron considerablemente, del 0,16% al 15% en niños que recibieron vacunas vivas, mientras que en los grupos placebo las proporciones oscilaron entre 0,71% y 22% (evidencia de certeza muy baja). No se informaron los datos sobre las náuseas.

**Vacunas inactivadas.** En comparación con el placebo o ninguna vacuna, las vacunas inactivadas reducen el riesgo de influenza en niños de 2 a 16 años del 30% al 11% (RR 0,36; IC del 95%: 0,28 a 0,48; 1.628 niños; evidencia de certeza alta), y probablemente reducen la ILI de 28% a 20% (RR 0,72; IC del 95%: 0,65 a 0,79; 19.044 niños; evidencia de certeza moderada). Cinco niños necesitarían vacunarse para prevenir un caso de influenza y 12 niños necesitarían vacunarse para evitar un caso de ILI. El riesgo de otitis media es probablemente similar entre los niños vacunados y no vacunados (31% versus 27%), aunque el IC no excluye un aumento significativo de la otitis media después de la vacunación (RR 1,15; IC del 95%: 0,95 a 1,40; 884 participantes; evidencia de certeza moderada). No hubo información suficiente para determinar el efecto de las vacunas en el ausentismo escolar debido a que la evidencia de un estudio era de certeza muy baja. No encontramos datos sobre el ausentismo laboral de los padres, la hospitalización, la fiebre o las náuseas.

Encontramos pruebas limitadas de casos secundarios, necesidad de tratar enfermedades del tracto respiratorio bajo y prescripciones de medicamentos. Una marca de vacuna pandémica monovalente se asoció con una pérdida repentina del tono muscular desencadenado por una emoción intensa (cataplejía) y un trastorno del sueño (narcolepsia) en los niños. La evidencia de daños graves (como ataques febriles) fue escasa.

**Conclusiones de los autores.** En niños de entre 3 y 16 años, las vacunas vivas de influenza probablemente reducen la influenza (evidencia de certeza moderada) y pueden reducir la ILI (evidencia de baja certeza) durante una única temporada de influenza. En esta población, las vacunas inactivadas también reducen la influenza (evidencia de alta certeza) y pueden reducir la ILI (evidencia de baja certeza). Para ambos tipos de vacunas, la reducción absoluta de la influenza y la ILI varió considerablemente entre las poblaciones del estudio, lo que dificulta predecir cómo estos hallazgos se aplican a diferentes entornos. Encontramos muy pocos ensayos controlados aleatorios en niños menores de dos años. Los datos de eventos adversos no estaban bien descritos en los estudios disponibles. Se requieren estudios que estandaricen la definición, la determinación y la notificación de los eventos adversos. La identificación de todos los casos globales de daños potenciales está fuera del alcance de esta revisión.

## Resumen en lenguaje sencillo

### Vacunas para prevenir la influenza en niños sanos

**Objetivo de la revisión.** El objetivo de esta revisión Cochrane, publicada por primera vez en 2007, fue resumir las investigaciones sobre la inmunización de niños saludables de hasta 16 años con vacunas contra la influenza durante las temporadas de influenza. Usamos ensayos aleatorios que comparaban uno de dos tipos de vacuna con vacunas falsas o nada. Un tipo de vacuna se basa en virus de la influenza vivos pero debilitados (vacunas atenuadas contra la influenza) y se administra por vía nasal. El otro se prepara matando los virus de la influenza con un producto químico (virus inactivado) y se administra por inyección a través de la piel. Analizamos la cantidad de niños con influenza confirmada y aquellos que tenían una enfermedad similar a la influenza (ILI) (dolor de cabeza, fiebre alta, tos y dolor muscular) y los efectos adversos por la vacunación. Solo se realizarán actualizaciones futuras de esta revisión cuando estén disponibles nuevos ensayos o vacunas. Los datos de 33 estudios observacionales incluidos en versiones anteriores de la revisión se han conservado por razones históricas, pero no se han actualizado debido a su falta de influencia en las conclusiones de la revisión.

**Mensajes clave.** Las vacunas vivas atenuadas e inactivadas pueden reducir la proporción de niños que tienen influenza e ILI. La variación en los resultados de los estudios significa que no estamos seguros de los efectos de estas vacunas en estaciones diferentes.

**¿Qué se estudió en esta revisión?** Más de 200 virus causan ILI y producen los mismos síntomas que la influenza (fiebre, dolor de cabeza, dolores, tos y secreción nasal). Los médicos no pueden distinguir entre ellos sin hacer exámenes de laboratorio porque ambas dolencias duran días y rara vez causan enfermedades graves o la muerte.

Los tipos de virus que hay en las vacunas suelen ser los que según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (vacuna estacional) se espera que circulen en las siguientes temporadas de influenza. La vacuna pandémica solo contiene la cepa del virus que es responsable de la pandemia (por ejemplo, el tipo A H1N1 para la pandemia de 2009 a 2010).

**Resultados principales.** Encontramos 41 estudios aleatorizados. La mayoría de los estudios incluyeron niños mayores de dos años y se realizaron en los Estados Unidos, Europa Occidental, Rusia y Bangladesh.

Comparadas con placebo o sin hacer nada, las vacunas vivas atenuadas probablemente redujeron la proporción de niños con influenza confirmada del 18% al 4% (evidencia de certeza moderada) y podrían reducir la ILI del 17% al 12% (evidencia de baja certeza). Se tiene que vacunar a siete niños para que uno de ellos evite la influenza, y se debería vacunar a 20 niños para evitar un caso de ILI en un niño. Encontramos datos de un estudio que mostró un riesgo similar de infección de oído en los dos grupos. No había suficiente información para evaluar el ausentismo escolar y el ausentismo laboral de los padres. No se encontraron datos sobre la hospitalización y los daños no se informaron de forma sistemática.

En comparación con el placebo o la no vacunación, las vacunas inactivadas reducen el riesgo de influenza del 30% al 11% (evidencia de alta certeza), y probablemente reducen la ILI del

28% al 20% (evidencia de certeza moderada). Cinco niños necesitarían ser vacunados para evitar la influenza en un niño, y se tendrían que vacunar 12 niños para prevenir un caso de ILI. El riesgo de otitis media es probablemente similar entre niños vacunados y no vacunados (31% versus 27%, evidencia de certeza moderada). No hubo información suficiente para evaluar el ausentismo escolar debido a que la evidencia de certeza de un estudio era muy baja. No identificamos datos sobre el tiempo que los padres dejaron de trabajar, la hospitalización, la fiebre o las náuseas.

Una marca de vacuna pandémica monovalente en los niños se asoció con un caso de pérdida repentina del tono muscular que fue desencadenado por una emoción intensa (cataplejía) y con un caso de trastorno del sueño (narcolepsia).

Solo unos pocos estudios estuvieron bien diseñados y realizados, y el impacto de los estudios con alto riesgo de sesgo varió entre los resultados evaluados. Los resultados de la gripe y la otitis media fueron los únicos en los que nuestra confianza no se vio afectada por el sesgo.

#### **¿Hasta cuando está actualizada esta revisión?**

La evidencia es actual hasta el 31 de diciembre de 2016.

#### **Vacunas para prevenir la influenza en los ancianos** (*Vaccines for preventing influenza in the elderly*)

V. Demicheli, T. Jefferson, C. Di Pietrantonj, et al  
Cochrane Acute Respiratory Infections Group  
*Cochrane Library*, DOI: 10.1002/14651858.CD004876.pub4  
<http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004876.pub4/abstract>  
Traducido por Salud y Fármacos

#### **Resumen**

**Introducción.** Las consecuencias de la influenza en los ancianos (las personas de 65 años o más) son complicaciones, hospitalizaciones y muerte. El objetivo principal de la vacunación contra la influenza en los ancianos es reducir el riesgo de muerte entre las personas más vulnerables. Esta es una actualización de una revisión publicada en 2010. Solo se realizarán actualizaciones futuras de esta revisión cuando estén disponibles nuevos ensayos o vacunas. Los datos observacionales incluidos en versiones anteriores a esta revisión se han conservado por razones históricas, pero no se han actualizado debido a su falta de influencia en las conclusiones.

**Objetivos.** Evaluar los efectos (eficacia, efectividad y daño) de las vacunas contra la influenza en los ancianos.

**Métodos de búsqueda.** Se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) (Biblioteca Cochrane 2016, Número 11), que incluye el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Infecciones Respiratorias Agudas; MEDLINE (1966 al 31 de diciembre de 2016); Embase (desde 1974 hasta el 31 de diciembre de 2016); Web of Science (desde 1974 hasta el 31 de diciembre de 2016); CINAHL (desde 1981 hasta el 31 de diciembre de 2016); LILACS (desde 1982 hasta el 31 de diciembre de 2016); Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos de la OMS (ICTRP, 1 de julio de 2017); y ClinicalTrials.gov (1 de julio de 2017).

**Criterios de selección.** Ensayos controlados aleatorios (ECA) y cuasialeatorios que evalúen la eficacia contra la influenza (casos confirmados por laboratorio) o contra la enfermedad similar a la influenza (ETI) o la seguridad. Consideramos cualquier vacuna contra la influenza administrada de forma independiente, en cualquier dosis, preparación o cronograma, en comparación con placebo o sin intervención. Las versiones anteriores de esta revisión incluyeron 67 cohortes y estudios de casos y controles. Las búsquedas de estos diseños de prueba ya no se actualizan.

**Recogida y análisis de datos.** Los autores de la revisión evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo y extrajeron los datos. Calificamos la certeza de la evidencia con GRADE para los resultados clave de influenza, ILI, complicaciones (hospitalización, neumonía) y eventos adversos. Presentamos los riesgos agregados del grupo de control para ilustrar el efecto en términos absolutos. Los usamos para calcular el número necesario de vacunas que hay que aplicar para evitar un caso de influenza y un caso de ILI.

### Resultados principales

Identificamos ocho ECAs (más de 5000 participantes), de los cuales cuatro evaluaron los eventos adversos. Los estudios se realizaron en entornos de atención comunitaria y residencial en Europa y EE UU entre 1965 y 2000. El riesgo de sesgo redujo nuestra certeza en los hallazgos para la influenza y la ILI, pero no para otros resultados.

Los adultos mayores que reciben la vacuna contra la influenza pueden experimentar menos influenza en una temporada en comparación con los que han recibido placebo, del 6% al 2,4% (cociente de riesgo [RR] 0,42, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,27 a 0,66; evidencia de baja certeza). Calificamos la evidencia como de baja certeza debido a la incertidumbre sobre cómo se diagnosticó la influenza. Los adultos mayores vacunados probablemente experimenten menos ILI en comparación con aquellos que no recibieron una vacuna en el transcurso de una sola temporada de influenza (3,5% versus 6%; RR: 0,59; IC del 95%: 0,47 a 0,73; evidencia de certeza moderada). Estos resultados indican que 30 personas necesitarían ser vacunadas para evitar que una persona tenga gripe, y 42 para evitar que una persona tenga una ILI.

El estudio que proporcionó datos sobre la mortalidad y la neumonía no tuvo el poder suficiente para detectar diferencias en estos resultados. Hubo 3 muertes de 522 participantes en el brazo que recibió la vacuna y una muerte de 177 participantes en el brazo placebo, proporcionando evidencia de certeza muy baja para el efecto sobre la mortalidad (RR 1,02, IC del 95%: 0,11 a 9,72). No se presentaron casos de neumonía en un estudio que informó este resultado (evidencia de certeza muy baja). No se informaron datos sobre hospitalizaciones. Los intervalos de confianza en torno al efecto de las vacunas sobre la fiebre y las náuseas fueron amplios, y no contamos con información suficiente sobre estos daños en personas mayores (fiebre: 1.6% con placebo comparado con 2.5% después de la vacuna (RR 1,57, 0,92 a 2,71; evidencia de certeza moderada)); náuseas (2,4% con placebo comparado con 4,2% después de la vacuna (RR 1,75, IC 95% 0,74 a 4,12; evidencia de baja certeza)).

**Conclusiones de los autores.** Los adultos mayores que reciben la vacuna contra la influenza pueden tener un riesgo más bajo de influenza (de 6% a 2,4%), y probablemente tengan un menor riesgo de ILI en comparación con aquellos que no reciben una vacuna en el transcurso de una sola temporada de influenza (de 6% a 3,5%). No estamos seguros de la gran diferencia que estas vacunas tendrán en las diferentes estaciones. Se produjeron muy pocas muertes y no se informaron datos sobre la hospitalización. No se presentaron casos de neumonía en un estudio que informó este resultado. No tenemos suficiente información para evaluar los daños relacionados con la fiebre y las náuseas en esta población.

La evidencia de un menor riesgo de influenza y de ITI con la vacunación es limitada por sesgos en el diseño o en la implementación de los estudios. La falta de detalles sobre los métodos utilizados para confirmar el diagnóstico de influenza limita la aplicabilidad de este resultado. La evidencia disponible relacionada con las complicaciones es de mala calidad, insuficiente o antigua, y no proporciona una guía clara para la salud pública con respecto a la seguridad, eficacia o efectividad de las vacunas contra la influenza para personas de 65 años o más. La sociedad debería invertir en investigación sobre una nueva generación de vacunas contra la influenza para personas mayores.

### Resumen en lenguaje sencillo

#### Vacunas para prevenir la influenza estacional y sus complicaciones en personas de 65 años o más

**Objetivo de revisión.** El objetivo de esta revisión Cochrane, publicada por primera vez en 2006, fue resumir los resultados de las investigaciones que analizan los efectos de inmunizar a ancianos (mayores de 65 años) con la vacuna contra la influenza durante las temporadas de gripe. Usamos información de ensayos aleatorizados que comparaban la vacuna contra la influenza con una vacuna ficticia o con nada. Las vacunas contra la influenza se prepararon tratando los virus de la influenza con una sustancia química que mata el virus (virus inactivado), y la vacuna se administró mediante inyección a través de la piel. Estábamos interesados en mostrar los efectos de las vacunas en la reducción del número de casos de influenza confirmada en ancianos, y en la cantidad de síntomas similares a la influenza, como dolor de cabeza, fiebre alta, tos y dolor muscular (enfermedad similar a la influenza, o ILI) y los efectos adversos de la vacunación. Buscamos evidencia del impacto de la influenza o ILIs, en las hospitalizaciones, las complicaciones y la muerte. En el futuro solo actualizaremos esta revisión cuando estén disponibles nuevos ensayos o vacunas.

Los datos observacionales de 67 estudios incluidos en versiones anteriores de la revisión se han conservado por razones históricas, pero no se han actualizado debido a su falta de influencia en las conclusiones de la revisión.

**¿Qué se estudió en esta revisión?** Más de 200 virus causan ILI, y producen los mismos síntomas que la influenza (fiebre, dolor de cabeza, dolores, tos y secreción nasal). Sin pruebas de laboratorio, los médicos no pueden distinguir entre los virus, ya que duran días y rara vez se convierten en una enfermedad grave. En el mejor de los casos, las vacunas solo son efectivas contra la influenza A y B, que representan aproximadamente el 5% de todos los virus circulantes. La vacuna inactivada se prepara

mediante el tratamiento de los virus de la influenza con un agente químico específico que "mata" al virus. Las preparaciones finales pueden contener los virus completos (vacuna de virión completo) o la parte activa de ellos (vacunas divididas o subunidades).

Estas vacunas se administran típicamente por inyección a través de la piel. Las cepas de virus contenidas en la vacuna son generalmente las que se espera que circulen en las siguientes temporadas epidémicas (dos cepas tipo A y una o dos cepas tipo B), que son las que recomienda la Organización Mundial de la Salud (vacuna estacional). La vacuna pandémica solo contiene la cepa del virus que es responsable de la pandemia (por ejemplo, el tipo A H1N1 para la pandemia de 2009 a 2010).

**Mensajes clave.** Las vacunas inactivadas pueden reducir la proporción de ancianos afectados por influenza e ILI. Los datos de mortalidad fueron escasos, y no encontramos datos sobre hospitalizaciones por complicaciones. Sin embargo, la variación en los resultados de los estudios significa que no podemos estar seguros de cuán grande será el impacto de estas vacunas en las diferentes estaciones.

**Resultados principales.** Se encontraron ocho ensayos controlados aleatorios (más de 5000 personas), de los cuales cuatro evaluaron los efectos adversos. Los estudios se llevaron a cabo en entornos de atención comunitaria y residencial en Europa y EE UU entre 1965 y 2000.

Los adultos mayores que reciben la vacuna contra la influenza pueden experimentar menos influenza en una temporada, del 6% al 2,4%, lo que significa que 30 personas necesitarían recibir vacunas de influenza inactivadas para evitar un caso de influenza. Los adultos mayores probablemente también experimenten menos ILI, de 6% a 3,5%, lo que significa que 42 personas necesitarían ser vacunadas para prevenir un caso de ILI. La cantidad de información sobre neumonía y mortalidad fue limitada. Los datos fueron insuficientes para asegurar el efecto de las vacunas sobre la mortalidad. No se presentaron casos de neumonía en un estudio que informó este resultado, y no se informaron datos sobre hospitalizaciones. No tenemos suficiente información para evaluar los daños relacionados con la fiebre y las náuseas en esta población.

El impacto de las vacunas antigripales en las personas mayores es modesto, independientemente del entorno, los resultados, la población y el diseño del estudio.

### ¿Hasta cuando está actualizada esta revisión?

La evidencia está actualizada hasta el 31 de diciembre de 2016.

**Controversia y debate sobre la serie de vacunas contra el dengue, artículo 1: revisión de una vacuna contra el dengue autorizada: análisis de subgrupos inapropiados e informes selectivos pueden causar daños en los programas de vacunación masiva** (*Controversy and debate on dengue vaccine series—paper 1: review of a licensed dengue vaccine: inappropriate subgroup analyses and selective reporting may cause harm in mass vaccination programs*)

Dansa AL, Dansa LF, Lansanga MAD et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2018; 95: 137-139

<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.019>

Traducido por Salud y Fármacos

### Puntos principales

La posibilidad de que las vacunas contra el dengue puedan causar dengue severo ha generado gran preocupación en torno a la seguridad de los programas de vacunación masiva.

Este documento señala los problemas en el análisis de un metanálisis publicado que aborda este tema de seguridad para una nueva vacuna contra el dengue: Dengvaxia.

Aunque los autores del metanálisis muestran que las hospitalizaciones de niños <5 años por dengue aumentan siete veces, no llaman la atención sobre dos señales de daño en otros resultados: (a) la hospitalización por dengue grave en niños menores de 9 años, el riesgo relativo fue 8,5 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,5, 146,8), y (b) el riesgo relativo de hospitalización para todo el grupo, el riesgo relativo fue de 5,5 (IC 95%: 0,9, 33).

El informe selectivo y las conclusiones inapropiadas de subgrupos enmascaran el daño potencial de los programas de vacunación masiva contra el dengue

Los países que planeen utilizar la vacuna en los programas públicos deben llevar a cabo una vigilancia post comercialización diligente, obtener el consentimiento informado de los padres de los posibles destinatarios y seguir de cerca los resultados del monitoreo a largo plazo de los participantes en los ensayos clínicos.

## Farmacía

Argentina. **La letra chica del acuerdo del PAMI con los laboratorios nacionales por los medicamentos** [Ver en Boletín Fármacos, bajo Agencias Reguladoras y Políticas, bajo Políticas en América Latina](#)

José Luis Brea

*La Nación*, 27 de marzo de 2018

<http://www.nacionysalud.com/node/10123>

Argentina. **Polémico acuerdo entre Farmacity y las Fuerzas Armadas**

*Mirada Profesional*, 27 de marzo de 2018

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina?id=50070>

El Instituto de la Obra Social de las Fuerzas Armadas y de Seguridad (IOSFA) es una de las entidades de la seguridad social más numerosas del país, la tercera en cantidad de afiliados. Desde hace unos días, el Ministerio de Defensa nombró nuevas autoridades, lo que encendió la alarma en el gremio estatal ATE, ya que considera este paso como el inicio de un plan privatista. Entre las cuestiones que preocupan a los delegados sindicales es un polémico convenio con la cadena Farmacity, que comenzará a atender las recetas de la entidad. Este ingreso a la seguridad social es un nuevo paso en el avance de la empresa, apoyado en

el poder de lobby ganado por la presencia de su ex CEO en el gobierno nacional. Además, alertan que el acuerdo podría dejar miles de despidos en la obra social.

Según informan diversos medios, hace un tiempo que el Ministerio de defensa, que maneja el IOSFA, tomó una serie de medidas que preocupan a los integrantes de ATE. En primer lugar, la cartera que conduce Oscar Aguad nombró a un empresario cordobés, Pedro Barrios, como nuevo presidente de la obra social y a Tomas Chavich, como gerente general. Desde ATE aseguran que Chavich "fue asesor especialista en jubilaciones privatizadas en Chile". A partir de esto, se denunció "el actual estado de abandono de los servicios de la obra social", que se suma a la "interrupción en la compra de insumos, la negativa para reemplazar personal y el vaciamiento del Policlínico Almagro, el único centro de atención propio de IOSFA, donde se cerró la guardia nocturna y el servicio de laboratorio a domicilio".

En este contexto, el Ministerio de Defensa firmó con la cadenera un convenio para que los afiliados reciban los mismos descuentos en los locales de la cadena que en las 34 farmacias propias que el instituto tiene en todas las provincias. "Los trabajadores advierten que todos estos motivos, sumados a una operación de Mario Quintana, vicejefe de Gabinete de la Nación y accionista de Farmacity, para quedarse con el padrón de afiliados, pondría en riesgo la estabilidad y la fuente laboral de los 3.500 empleados públicos", sostuvieron desde ATE mediante el comunicado.

Argentina. **Denuncia contra Farmacity por evasión impositiva**  
*Mirada Profesional*, 28 de marzo de 2018  
<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina?id=50076>

La cadena Farmacity está en la mira desde hace tiempo, en especial por el lobby que hace para su ingreso a la provincia de Buenos Aires por parte de su ex CEO, el ahora funcionario Mario Quintana. Primero, se vinculó a la firma con el nuevo convenio del PAMI, al que podría ingresar luego de años de restricciones. Además, se la denunció por un polémico convenio para atender a la obra social de las Fuerzas Armadas y de Seguridad. Ahora, una protesta apuntó a una empresa de seguridad, que sería en realidad una cooperativa que evade impuesto. Ayer martes hubo una protesta en uno de sus locales en Capital Federal.

El nuevo escándalo que rodea a la cadenera se dio cuando un grupo de trabajadores de la empresa de Seguridad Privada "Cazadores" realizaron una protesta frente a uno de los locales de la firma en el microcentro porteño. La manifestación respondió a la denuncia por parte de empleados que aseguran que, a través de esa empresa se montó "una falsa cooperativa" que cuenta con - nada menos que- 3700 trabajadores, que "evaden impuestos y no cumplen con los derechos laborales", según afirmaron los manifestantes. El escrache ocurrió en el Farmacity de la esquina de Avenida de Mayo y peatonal Perú, informó el portal Infowes.

Esta polémica se suma a lo que informó MIRADA PROFESIONAL ayer martes: la denuncia de ATE por un polémico convenio que permite a los afiliados del Instituto de la Obra Social de las Fuerzas Armadas y de Seguridad (IOSFA) recibir medicamentos en sus locales. Para el gremio estatal este

paso es el inicio "de un plan privatista". Entre las cuestiones que preocupan a los delegados sindicales del ingreso a la seguridad social de la cadenera es que puede dejar miles de despidos en las farmacias de la obra social.

Argentina. **Quintana reconoce posible "conflicto de intereses" y dice que este año venderá su parte de Farmacity**  
*Mirada Profesional*, 10 de abril de 2018  
<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina?id=50126>

El vicejefe de Gabinete adelantó que este año se desprenderá de todas las acciones que tiene en la cadena, para evitar conflicto de intereses. La iniciativa se confirma horas después de una nueva protesta de las farmacias contra el lobby del funcionario a favor de la cadena.

A pocas horas de que los farmacéuticos de la provincia de Buenos Aires volvieran a movilizarse contra la posibilidad que la justicia autorice a Farmacity a operar en territorio bonaerense, el ex CEO de la firma Mario Quintana anunció que se desprenderá de su participación en la cadena de farmacia. El vicejefe de Gabinete mantiene un porcentaje menor de acciones de la empresa que controla el grupo Pegasus, y es apuntado por el sector minorista como el principal lobista de la firma para intentar romper la ley 10.606, además de trabajar en otras provincias, como Santa Fe, en la misma dirección. En una entrevista con el canal de televisión del diario La Nación, Quintana confirmó que se desprenderá de su parte en Farmacity, y reconoció que lo hace por un "posible conflicto de intereses". Este lunes, las farmacias bonaerenses renovaron su compromiso contra la llegada de la cadenera.

Quintana dio una entrevista al canal de La Nación, donde habló de su situación respecto del reclamo de los farmacéuticos, que en las últimas protestas apuntaron directamente a su figura como el responsable de que la Corte Suprema de Justicia revise el expediente para autorizar la llegada de Farmacity a la Provincia. Si bien la ley bonaerense ya se expidió, la firma consiguió que se reabra la discusión, gracias al rol del funcionario nacional y ex CEO. "Fui fundador de Farmacity y presidente de ese directorio durante mucho tiempo; estoy en proceso de venta de mi participación de todo negocio que tenía antes, ya salí de casi todos, y espero antes de fin de año haber salido de Farmacity", dijo en esta entrevista. Como argumento para esta medida, el funcionario admitió que busca evitar "un eventual conflicto de interés", algo que vienen denunciando los farmacéuticos.

Este lunes, con la presencia de farmacéuticos de toda la Provincia, las farmacias bonaerenses volvieron a decirle no a Farmacity. El acto central, realizado en la sede de la Procuración General de la Nación, los profesionales rechazaron el lobby de Quintana para "romper el modelo sanitario". Además de los colegas, estuvieron presentes distintos actores que apoyan el pedido, entre ellos el diputado provincial Lisandro Bonelli, autor del proyecto que busca prohibir la llegada de la cadena a territorio bonaerense. Al grito de "justicia, justicia", los farmacéuticos acusaron a Quintana de hacer lobby para que la Corte Suprema autorice la llegada de la firma, una clara violación a la ley bonaerense. Por eso, reclamaron que los legisladores traten en la legislatura la iniciativa del diputado del Frente Renovador –e fines del año pasado la iniciativa fue

trabada por el oficialismo, pero ahora la oposición se unió y logró forzar su discusión –y que eviten que la justicia nacional violente el federalismo e imponga una medida que ya fue rechazada en el ámbito provincial.

Además de la cadenera, Quintana habló del acuerdo PAMI, y dijo que luego de mucha especulación en torno al acuerdo de los laboratorios nacional “el Estado decidió consolidarse con un solo comprador y exigir reglas más competitivas”.

#### Argentina. **Coherencia para la injusticia**

*Mirada Profesional*, 12 de abril de 2018

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina?id=50137>

Platón, tal vez el pensador más importante de la Grecia clásica, cuna de la democracia, en su libro *La República* hace un diálogo digno de referencia en boca de un sofista llamado Trasímaco que charla con Sócrates sosteniendo de manera inquietante que la Justicia “no es otra cosa que la conveniencia del más fuerte”. Por estas horas, los farmacéuticos de la provincia de Buenos Aires están viviendo en carne propia aquella frase, que siglos atrás anticipó de alguna manera lo que sucede a cada rato en la Argentina, y su Justicia adicta al poder.

Es que en cualquier momento, se confirmará el fallo de la Corte Suprema en contra de la ley 10.606, el último obstáculo para que la cadena Farmacity desembarque en suelo bonaerense. En base al expediente elaborado por la Procuraduría General de la Nación, se declararían inconstitucionales artículos claves de la norma, despejando el camino para que el poder económico, representado por la cadenera y su enorme lobby político, triunfe sin miramientos. No alcanzó la campaña de concientización, los apoyos recibidos, la convicción de decenas de Concejos Deliberantes de ciudades de la provincia de Buenos Aires, las normas locales que rechazan la instalación de este modelo de negocios. La desacreditada Justicia argentina mostró otra vez su peor cara, permisiva a los intereses, y derrumbó una normativa histórica, ejemplar, vinculada al sanitarismo.

Fuentes judiciales muy calificadas confirmaron a MIRADA PROFESIONAL la noticia que ningún farmacéutico quería escuchar. Según se supo, la Procuraduría General de la Nación ya elaboró su dictamen, donde recomienda a la Corte Suprema Nacional declarar inconstitucional el artículo 14 de la Ley de Farmacias bonaerenses, que establece quiénes podrán ser dueños de un establecimiento. Esto permitirá a las sociedades anónimas ingresar al sector, y agregando a la supuesta inconstitucionalidad, también se derrumbaría la imposibilidad de no tener más de tres farmacias bajo el mismo dueño. Además, el texto también rechaza el artículo 3 de la norma, que establece las limitaciones por densidad poblacional y distancias mínimas que deberán existir entre farmacias. En este caso, la procuraduría aconseja que sea la Corte Suprema de Justicia bonaerense la que revise esta condición. Estos dos golpes directos al corazón de la ley terminan por derrumbar su carácter esencial, y le abre la puerta a la llegada de las grandes superficies concentradoras del mercado, las cadenas o “farmashopings”, en especial Farmacity.

A partir de esta confirmación, es cuestión de tiempo para que la provincia de Buenos Aires sea invadida por este negocio. Como sucedió en la Ciudad de Buenos Aires y Córdoba, las grandes

zonas urbanas serán las primeras en caer ante la impiadosa aplanadora de estas superficies, que no creen en el rol social y sanitario de la farmacia y el farmacéutico, y que transforman al profesional de la dispensa en un repositor de stocks. La competencia desleal, las desventajas ante los mostradores chicos e independientes y la indiferencia estatal harán el resto. Según estimaciones del Colegio de Farmacéuticos bonaerense, por cada local de Farmacity que se abre “cierra nueve mostradores de barrio”. Una verdadera aniquilación de las oficinas de farmacéutica.

En plena campaña, el Frente Cambiemos habló de Justicia e Instituciones, en su respeto y modernización. “Creemos en la igualdad ante la Ley y en el cumplimiento de las leyes como un modo de protegernos de los abusos de los poderosos; y como un modo, también, de brindar certidumbre para desarrollarnos”, explicaba en su plataforma.

Hoy, vemos como esos postulados se convierten en letra muerta. Pese a la mucha evidencia, los intereses del poder se impusieron sobre una justicia renga, imparcial, que cedió a las presiones políticas de turno y violó toda jurisdicción. Para los ciudadanos de a pie, el sistema judicial argentino es algo lejano, inalcanzable, casi monstruoso, que como en una novela de Kafka se vuelve un gigante de pasillos y expedientes, de burocracia y trámites, que nunca nos escucha. En más de tres décadas de democracia, la falta de independencia del poder judicial es la gran deuda que mantiene con todos nosotros y que en silencio padecemos. “Más traicionero que la política sólo la justicia. Por eso andan siempre juntas, de la mano”, es la idea de todas estas palabras.

#### Argentina. **Farmacity en Prov de Bs As: Quién está detrás y quién rechaza la falta de respeto a la Ley de la Cadenera** Ver en **Boletín FÁrmacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Políticas en América Latina**

*Mirada Profesional*, 16 de abril de 2018

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina?id=50153>

#### Argentina. **Ante el silencio de Vidal, los distritos se ponen al frente de la lucha contra Farmacity** Ver en **Boletín FÁrmacos: Agencias Reguladoras y Políticas, Bajo Políticas en América Latina**

*Mirada Profesional*, 24 de abril de 2018

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina?id=50196>

#### Argentina. **Lisandro Bonelli; “¿Por qué le decimos no a Farmacity?”** Ver en **Boletín FÁrmacos: Agencias Reguladoras y Políticas 21(3), Bajo Políticas en América Latina**

*Mirada Profesional*, 15 de mayo de 2017

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina?id=50291>

#### Chile. **Gobierno lanza comparador de precios de medicamentos en farmacias**

*El Mostrador*, 7 de mayo de 2018

<http://www.elmostrador.cl/noticias/pais/2018/05/07/gobierno-lanza-comparador-de-precios-de-medicamentos-en-farmacias/>

El Gobierno de Sebastián Piñera lanzó una nueva herramienta que permite revisar, a través de Internet, los precios de medicamentos, lo que contempla la comparación entre genéricos y otros de laboratorios específicos que establecen precios más altos.

“Tu Farmacia” es el nombre del sitio web a través del cual, por medio de una simple búsqueda, ingresando el nombre de un fármaco, se muestran los resultados detallados sobre las distintas marcas que lo ofrecen, su precio y si es bioequivalente o no. También se precisa en qué farmacia se puede encontrar, el principio activo y las indicaciones del producto.

¿Cómo funciona? Al ingresar al sitio “Tu Farmacia (<https://www.tufarmacia.gob.cl/>)”, se solicita permisos para saber la ubicación del usuario y así poder mostrar las farmacias más cercanas, el horario y si están abiertas o no en el preciso momento de búsqueda (opción válida sólo ingresando al sitio y compartiendo ubicación).

Nota del Ministerio (<http://www.minsal.cl/gobierno-lanza-comparador-de-precios-con-informacion-de-cerca-de-12-mil-medicamentos/>). Al día de hoy, la aplicación cuenta con una base de datos con información detallada sobre 11.726 medicamentos, con precios para cerca de 3.500 productos distintos, un listado que será ampliado al 100 por ciento con las incorporaciones que propone el Gobierno a la Ley de Fármacos, ya que hasta hoy, la información no es pública.

TuFarmacia.gob.cl también cuenta con información georreferenciada de más de 1.500 farmacias en lo largo de todo Chile.

Los datos de referencia se irán cargando de forma periódica mensual, con la información pública entregada por el Sernac y el ISP. A partir de junio, se sumarán las farmacias de forma periódica.

### Indicaciones a la Ley de Fármacos II

En la instancia además, el Presidente Sebastián Piñera, y el Ministro de Salud, Emilio Santelices, firmaron las indicaciones a la Ley de Fármacos II, una iniciativa que establecerá la obligación de que se entreguen los precios de toda la cadena de venta de un medicamento.

“Hoy día estamos comenzando de manera progresiva. Tenemos instaladas farmacias y precios que entrega el Sernac, tenemos los precios que entrega el ISP, tenemos los precios de las farmacias individuales que se han querido sumar, como también los precios de algunas cadenas. Pero tenemos que esperar porque la Ley de Fármacos II, que ha sido impulsada y que esperamos que tenga un pronto término, va a establecer por ley la obligación de que se entreguen los precios, no solamente de los distribuidores, sino que también de quienes hacen el bodegaje y de la industria farmacéutica, de tal forma que el portal [tufarmacia.gob.cl](http://www.tufarmacia.gob.cl) va a entregar una absoluta transparencia para que la gente conozca cuál es el valor de los medicamentos en cada uno de los eslabones”, afirmó el Ministro de Salud.

Las indicaciones a la Ley de Fármacos II contemplan:

– Obligación de los médicos de recetar medicamentos por denominación común internacional (DCI).

- Obligación de contar con un petitorio farmacéutico nominado con su DCI con medicamentos que deban obligatoriamente ponerse a disposición del público.
- Permitir la venta de medicamentos de venta en directa en supermercados.
- Obligación de que toda la cadena de venta de medicamentos (laboratorio, droguería, farmacia, etc.) informe al MINSAL e ISP de los precios de los productos.
- Informar dichos precios al público a través de una plataforma virtual de fácil acceso.
- Facultar al MINSAL para que, a través de un reglamento que deba ser suscrito además por el Ministerio de Economía, eximan del cumplimiento de ciertas normas a farmacias de barrio o de menor tamaño que no pertenezcan a cadenas.
- Faculta al Director de CENABAST y los Directores de Servicios de Salud para celebrar convenios con farmacias privadas para la entrega a pacientes de medicamentos que deben ser suministrados por el sector público.

Chile. **Ley de Fármacos II: Piñera agrega indicaciones y propone vender remedios en supermercados** Ver en **Boletín FÁrmacos: Agencias Reguladoras y Políticas 21(3), Bajo Políticas en América Latina**

Jonathan Flores

*Biobiochile* cl, 7 de mayo de 2018

<https://www.biobiochile.cl/noticias/nacional/chile/2018/05/07/ley-de-farmacos-ii-pinera-anuncia-indicaciones-y-propone-venta-de-remedios-en-supermercados.shtml>

EE UU. **Los farmacéuticos dicen que la avaricia corporativa está haciendo subir los precios de los medicamentos con receta y perjudicando su negocio** (*Pharmacists say corporate greed is pushing up prescription drug prices and them out of business*)

Doug Livingston

*Beacon Journal*, 18 de marzo de 2018

<https://www.ohio.com/akron/news/local/pharmacists-say-corporate-greed-is-pushing-up-prescription-drug-prices-and-them-out-of-business>

Traducido por Salud y Fármacos

A los 62 años, Rod Kalbus estaba buscando una excusa para retirarse. Disparar una andanada de balas, un par de ellas que dieran en el blanco, a los tres ladrones que en diciembre saltaron detrás del mostrador de su farmacia parecía una buena razón.

Pero, como dijo Kalbus la semana pasada, eso fue solo "la gota que colmó el vaso". Su negocio, la última farmacia independiente en el vecindario Highland Square de Akron, cerró sus puertas para siempre el martes. Fue una decisión comercial, y no necesariamente consecuencia del miedo.

En los últimos meses de sus 27 años dispensando recetas, lo que ahora los legisladores llaman un "oligopolio" de las compañías de gestión de la salud, y que sus compañeros farmacéuticos tildan de "demasiado grandes para quebrar", había demostrado ser mucho más eficaz que los ladrones enmascarados para extraerle a Kalbus los beneficios que tenía en la caja registradora de su farmacia en Highland Square.

"Es un negocio muy sucio y no transparente", dijo Kalbus sobre las compañías, conocidas como administradoras de beneficios de farmacia, cuyo éxito en Ohio supuestamente se basa en eliminar la competencia e inflar los costos de los medicamentos de venta con receta, tanto para las farmacias como para los clientes.

Kalbus y otros farmacéuticos entrevistados por Beacon Journal / Ohio.com dicen que la codicia corporativa explica por qué 164 farmacias, muchas de ellas pequeñas y de propiedad local, cerraron en Ohio en los últimos dos años.

### **PBMs en acción**

Las administradoras de beneficios de farmacia, o PBMs (por sus siglas en inglés), han sido un pilar en la industria de medicamentos de venta con receta durante décadas. Se crearon para regatear con los fabricantes de medicamentos a fin de obtener mejores precios para las farmacias, las aseguradoras, los proveedores de servicios de salud, las empresas, los trabajadores, el gobierno y, en última instancia, los pacientes.

Con el tiempo, sin embargo, las empresas se han convertido en parte integral de la industria de los medicamentos de venta con receta. Ahora, los intermediarios en la cadena de suministro, los PBMs negocian con las compañías de seguro, los precios de los medicamentos, cuáles de van a reembolsar, y qué farmacias consiguen embotellarlos.

Aquí es donde los farmacéuticos y los legisladores dicen que se puede abusar del mercado libre para obtener ganancias financieras. Las PBMs pueden promover la venta de los medicamentos más caros si con ello obtienen más rebajas en el precio negociado. "En cualquier otra industria eso se consideraría un soborno", dijo Ernest Boyd, director ejecutivo de la Asociación de Farmacéuticos de Ohio. "En nuestra industria, lo llaman una rebaja".

En la actualidad, se estima que cinco PBMs intervienen en la compra de la mitad de las recetas del país. Toda compañía que está autorizada a que Medicaid le pague los medicamentos para los pobres usa una PBM, con la cual negocia los precios de los medicamentos, lo que cubre el seguro, y la proporción del financiamiento estatal o de los seguros privados que llegará a las farmacias.

Los farmacéuticos, y ahora algunos legisladores estatales republicanos que están a favor de las empresas privadas argumentan que las PBMs se han aprovechado del mercado. Por ejemplo, CVS Caremark, que tiene el contrato de cuatro de los cinco proveedores de Medicaid en Ohio, puede cobrar menos por los servicios prestados en sus propias farmacias CVS.

La empresa matriz CVS Health, que respondió por correo electrónico el viernes, dijo que hay un "blindaje riguroso" que evita que la influencia de su PBM beneficie indebidamente a sus farmacias. "Reembolsamos a las farmacias que participan en nuestra red, incluyendo a las numerosas y valiosas farmacias independientes que tenemos en la red, a precios competitivos que equilibra la necesidad de compensar de manera justa a las farmacias a la vez que proporcionan un beneficio rentable para nuestros clientes", escribió Christine Cramer, directora de comunicaciones corporativas de la compañía.

Pero los farmacéuticos, que ahora tienen la atención de los legisladores, alegan que recientemente los PBMs han gozado de privilegios en el mercado libre.

### **Estableciendo precios**

En otoño, los PBMs redujeron drásticamente los reembolsos de los medicamentos de venta con receta aprobados por Medicaid, las reducciones más notorias reportadas por farmacéuticos y legisladores redujeron de un 80%.

Y no hay evidencia verificable de que las PBMs estén estableciendo los costos y las tasas de reembolso de acuerdo con la economía básica de la oferta y la demanda. Las tarifas, en cambio, se establecen de forma privada y, según los críticos, pueden fluctuar ampliamente de una farmacia a otra, o de un mes a otro.

Como presuntamente retuvieron dólares del Medicaid, CVS Health envió cartas y correos electrónicos a las farmacias particulares de Ohio preguntando si venderían sus negocios, citando las tasas de reembolso más bajas que controlaban "como una razón para que [las farmacias] abandonaran el mercado", dijo el Rep. Scott Lipps, republicano del condado de Franklin, en una conferencia de prensa el miércoles.

"Las adquisiciones de nuestro negocio minorista no guardan relación alguna, están separadas de, y no están coordinadas con la administración del negocio de los PBMs de su red de farmacias", dijo Cramer.

Dan Jones, farmacéutico y vicepresidente de operaciones de Klein's Pharmacy en Cuyahoga Falls, dijo que la solicitud de compra que llega en medio de tasas más bajas de reembolso envió un mensaje claro y coordinado. "Básicamente, para mí, parece que están tratando de eliminar a la competencia".

Antes de cerrar la tienda la semana pasada, Kaldus dijo que estaba ganando menos de US\$2 por dispensar el 40% de las recetas de sus clientes. Para algunas transacciones, Kaldus recibía tan solo 57 céntimos.

Los ingresos tan bajos son insostenibles, aunque otros farmacéuticos de la zona, que han cerrado sucursales, dicen que se niegan a rechazar clientes simplemente porque están perdiendo dinero.

Un estudio de 2016 realizado por Mercer Government Human Services Consulting, que recibió fondos del Departamento de Medicaid de Ohio para investigar el costo de surtir recetas, descubrió que los farmacéuticos gastan en promedio entre US\$ 9 y US\$10 para surtir una receta. Eso incluye consultas en el sitio, requisitos de informes estatales, monitoreo para garantizar que los medicamentos se usen correctamente, salarios para los empleados y otros gastos.

### **Desiertos de farmacias**

Más allá de la amenaza de mayores costos de medicamentos recetados, el cierre de las farmacias tiene otras consecuencias potencialmente negativas para los clientes y las comunidades.

"La mayor preocupación que hemos tenido es que, cuando las farmacias cierran sus puertas, los pacientes pierden acceso a

atención médica", dijo Jones, quien el año pasado atribuyó el cierre de una ubicación en el centro de Akron, que había estado abierta al público durante 40 años, a la presión de los PBMs sobre el mercado. "Estos son pacientes que ya estaban en desventaja y ahora tienen que encontrar acceso a transporte para surtir sus recetas".

Las comunidades rurales enfrentan preocupaciones similares, dijo Boyd de la Asociación de Farmacéuticos de Ohio. "Los farmacéuticos brindan servicios", dijo sobre las tiendas que solo requieren una parada para obtener insulina, medicamentos para el corazón, vacunas contra la gripe y más. "Si consulta con las asociaciones de salud rurales, en muchos condados, somos el único proveedor de atención médica".

Es más probable que las farmacias independientes preparen sus productos en la farmacia. A medida que cierran, Boyd dice que los clientes con, por ejemplo, bebés recién nacidos pueden verse forzados a tener que ir más lejos en busca de medicamentos que requieren mezclas especiales y que por lo general no se almacenan en las estanterías.

Boyd también advirtió que la influencia de los PBMs con los fabricantes de medicamentos podría hacer que se priorizaran las ganancias sobre los pacientes. Los PBMs negocian los precios con los fabricantes. Pero eso no significa que prevalezca el precio más bajo.

El PBM está entonces en posición de manipular las farmacias, a través de precios variables, hacia medicamentos más costosos, incluso cuando hay genéricos más baratos disponibles.

"Incluimos un medicamento del fabricante en su formulario, su lista" de lo que satisface lo que ha solicitado su médico, alegó Boyd sobre cómo los PBMs negocian en beneficio propio. "Nosotros [los PBM] ganamos, ustedes [los fabricantes] ganan". Y el único que se perjudica es el comprador".

### **La absurda paradoja que dispara el uso de antibióticos**

*La Razón*, 27 de marzo de 2018

<https://www.larazon.es/atusalud/la-absurda-paradoja-que-dispara-el-uso-de-antibioticos-DH17985789>

A pesar de la amenaza de una crisis mundial de resistencia a los antibióticos, el uso mundial de antibióticos en humanos aumentó un 39% entre 2000 y 2015, impulsado por incrementos dramáticos en los países de ingresos medianos y bajos (PIMB), según un nuevo estudio que se publica este lunes en 'Proceedings of the National Academy of Sciences'. La investigación, que analizó el consumo de antibióticos humanos en 76 países, es la evaluación más completa de las tendencias mundiales hasta la fecha, según sus autores.

Investigadores del Centro para la Dinámica de Enfermedades, Economía y Política (CDDEP, por sus siglas en inglés) y la Universidad de Princeton, ambos en Estados Unidos; la Escuela Politécnica Federal de Zurich (ETH Zurich), en Suiza, y la Universidad de Amberes, en Bélgica, realizaron el análisis, que encontró que las tasas de consumo de antibióticos aumentaron en

### **Mantener a las farmacias internacionales bajo la incertidumbre** (*Keeping International Pharmacies Under a Cloud*) Ver en **Boletín FÁrmacos: Agencias Reguladoras y Políticas 21(3), Bajo Políticas en EE UU y Canadá**

M. McAuliff

*Tarbell*, 2 de mayo de 2018

<https://www.tarbell.org/2018/05/keeping-international-pharmacies-under-a-cloud/>

Traducido por Salud y FÁrmacos

### **España. Una de cada tres recetas privadas de antibióticos en farmacias no cumple con la normativa vigente**

*AEMPS*, 24 de mayo de 2018

Referencia: AEMPS, 8/2018

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC) anuncian los resultados de un estudio desarrollado en el marco del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) con el objetivo analizar la percepción de farmacéuticos y pacientes sobre las causas de la resistencia bacteriana.

En este estudio, en el que han registrado casos 341 farmacéuticos de 247 farmacias y se han evaluado 5.577 demandas de antibióticos, se ha analizado la demanda de estos medicamentos en farmacia comunitaria con receta privada, prescripciones que no se atienen a lo establecido en la receta oficial y sin receta (automedicación).

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

[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2018/NI-AEMPS\\_8-2018-SEFAC.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2018/NI-AEMPS_8-2018-SEFAC.htm)

## **Utilización**

todo el mundo de 11,3 a 15,7 dosis diarias definidas (DDD) por cada 1.000 habitantes por día entre 2000 y 2015, informa Europa Press.

Las DDD son una medida estadística y estandarizada del consumo de medicamentos y representan la dosis media de mantenimiento supuesta por día para un fármaco utilizado para su indicación principal en adultos. Por otra parte, la resistencia a los antibióticos es un problema de salud mundial; cuando emerge en un lugar, se propaga rápidamente a otras partes del mundo. El estudio subraya la necesidad de una vigilancia mundial coherente de la resistencia a los antibióticos y políticas para reducir el uso innecesario de antibióticos.

La pérdida de antibióticos efectivos se debe en gran parte al consumo de antibióticos, la mayoría de los cuales son inapropiados y no mejoran la salud. Sin embargo, si bien es crítico reducir el uso de antibióticos, también es necesario elevar el acceso a antibióticos en países de bajos ingresos, ya que estos países padecen las tasas más altas de enfermedad y muerte causadas por enfermedades infecciosas, señalan los

investigadores del estudio. «Encontrar soluciones factibles es esencial, y ahora tenemos los datos clave necesarios para aportar información a esas soluciones», afirma el coautor del estudio Eili Klein, investigador del CDDEP. «Ahora, más que nunca, necesitamos intervenciones efectivas, que incluyan la administración, la educación pública y el uso excesivo de antibióticos de último recurso», añade.

Los hallazgos principales del estudio son que el uso global total de antibióticos en humanos se estimó en 35.000 millones de DDD en 2015, un aumento del 65% desde 2000, mientras que la tasa de consumo subió un 39%, de 11,3 a 15,7 DDD por cada 1.000 habitantes por día.

El uso de antibióticos en los PIBM creció un 114% en total y un 77% por cada 1.000 habitantes por día entre 2000 y 2015 (parte del aumento del consumo total se debió al crecimiento de la población). Algunos PIBM presentaban tasas de consumo que superaban las de los países de altos ingresos. Sin embargo, muchos PIBM todavía tienen tasas de consumo per cápita considerablemente más bajas que los países de altos ingresos, debido a problemas de acceso como el alto costo de los medicamentos y las protecciones de patentes.

La tasa de consumo de penicilinas de amplio espectro, la clase de antibióticos más comúnmente consumida, aumentó un 36% entre 2000 y 2015 a nivel mundial. El mayor incremento se produjo en los países de ingresos bajos y medios, donde la tasa de consumo de antibióticos aumentó un 56%, en comparación con el 15% en los países de altos ingresos.

El consumo de clases de antibióticos nuevos y de último recurso, como linezolid, carbapenémicos y colistina, subió significativamente en casi todos los países. Estados Unidos sigue siendo uno de los mayores consumidores de gliciliclinas (tigeciclina) y oxazolidinonas (linezolid), aunque el uso de estos fármacos más nuevos en otros países ha superado el de Estados Unidos en los últimos años.

Los aumentos del consumo en los PIBM fueron impulsados en gran medida por el crecimiento económico, un patrón que no se observa en los países de altos ingresos. A pesar de las crecientes tasas de consumo de antibióticos en todo el mundo, los resultados sugieren que es posible reducir el uso de antibióticos. El consumo en los países de altos ingresos en realidad disminuyó ligeramente durante el periodo de estudio. Además, la considerable variación en el uso per cápita en los países de altos ingresos sugiere que hay lecciones que aprender.

El director del CDDEP y coautor del estudio, Ramanan Laxminarayan, señala que ha pasado más de un año desde que la Asamblea General de las Naciones Unidas reconoció la amenaza mundial de la resistencia a los antibióticos, pero que se han tomado pocas medidas desde entonces. «Debemos actuar de manera decisiva y debemos actuar ahora, de manera integral, para preservar la efectividad de los antibióticos --dice Laxminarayan--. Eso incluye soluciones que reducen el consumo, como vacunas o mejoras de infraestructura, particularmente en países de ingresos bajos y medianos. Los nuevos medicamentos pueden hacer poco para resolver el problema de resistencia si estos fármacos se usan inadecuadamente una vez que se introducen». EP

### **Muchos de los que consumen antidepresivos descubren que no pueden dejarlos.** (*Many people taking antidepressants discover they cannot quit*)

B. Carey, R. Gebeloff

*The New York Times*, 7 de abril de 2018

Resumido por Salud y Fármacos

Victoria Toline se encorvaba sobre la mesa de la cocina, apoyaba las manos y con un gotero sacaba una gota de líquido de un frasco. Era una operación delicada que se había convertido en una rutina diaria: extraer dosis cada vez más pequeñas del antidepresivo que había estado tomando intermitentemente durante tres años, y estaba tratando desesperadamente de dejarlo.

"Básicamente eso es todo lo que he estado haciendo, lidiar con los mareos, la confusión, la fatiga, todos los síntomas de la abstinencia", dijo Toline, de 27 años, de Tacoma, Washington. Tardó nueve meses en poder dejar el medicamento, Zoloft, y lo hizo tomando dosis cada vez más pequeñas.

"No pude terminar mis estudios universitarios", dijo. "Solo ahora me siento lo suficientemente bien como para intentar volver a formar parte de la sociedad y volver al trabajo".

Según un nuevo análisis de datos federales realizado por *The New York Times*, el uso de antidepresivos a largo plazo está aumentando en EE UU. Unos 15,5 millones de estadounidenses han estado tomando estos medicamentos durante al menos cinco años. La tasa casi se ha duplicado desde 2010, y más que triplicado desde 2000.

Casi 25 millones de adultos, como Toline, han estado tomando antidepresivos durante al menos dos años, un aumento del 60% desde 2010.

Los medicamentos han ayudado a millones de personas a aliviar la depresión y la ansiedad, y muchos los consideran hitos en el tratamiento psiquiátrico. Muchas personas, tal vez la mayoría, interrumpen el tratamiento sin experimentar ningún problema importante. Pero el aumento de su uso prolongado también es resultado de un problema imprevisto y creciente: muchos que intentan dejarlos dicen que no pueden hacerlo por los síntomas de abstinencia, y dicen que nunca se les advirtió que podían experimentarlos.

Hace mucho tiempo, algunos científicos anticiparon que algunos pacientes podrían experimentar síntomas de abstinencia si trataban de dejar el tratamiento; lo llamaron "síndrome de interrupción". Sin embargo, ni los fabricantes de medicamentos ni los reguladores gubernamentales han prestado atención porque sentían que los antidepresivos no podían ser adictivos y aportaban más beneficios que daños.

Inicialmente, los medicamentos se aprobaron para uso a corto plazo, y en base a los resultados de estudios que generalmente duraron unos dos meses. Incluso hoy en día, hay pocos datos sobre sus efectos en las personas que los toman durante años, aunque ahora hay millones que lo hacen.

Ampliar el uso de antidepresivos no es solo un problema en EE UU. Las recetas a largo plazo están aumentando en gran parte del mundo desarrollado. Durante la última década, las tasas de prescripción se han duplicado en Gran Bretaña, donde en enero los funcionarios de salud iniciaron una revisión a nivel nacional de la dependencia de las recetas médicas y de la abstinencia.

En Nueva Zelanda, donde las prescripciones también están en máximos históricos, una encuesta de usuarios crónicos encontró que la abstinencia era la queja más común, y afectaba a tres cuartas partes de los usuarios crónicos.

La profesión médica no tiene una buena solución para las personas que luchan por dejar de tomar los medicamentos: no hay pautas respaldadas científicamente, no hay medios para determinar quién está en mayor riesgo, no hay forma de adaptar las estrategias apropiadas a cada persona.

"Algunas personas siguen tomando estos medicamentos por conveniencia, porque es difícil abordar el problema de quitárselos", dijo el Dr. Anthony Kendrick, profesor de atención primaria en la Universidad de Southampton en Gran Bretaña.

Él, con fondos del gobierno, está desarrollando un programa de apoyo telefónico y en línea para ayudar a los médicos y pacientes. "¿Deberíamos estar recetando antidepresivos a largo plazo a tantas personas cuando no sabemos si es bueno para ellos, o si podrán dejarlos?" dijo.

Originalmente, los antidepresivos era un tratamiento a corto plazo para tratar problemas episódicos del estado de ánimo, y debían tomarse de seis a nueve meses, lo suficiente para superar una crisis y nada más.

Estudios posteriores sugirieron que la "terapia de mantenimiento" (uso a largo plazo y, a menudo, indefinido) podía prevenir la recidiva de la depresión en algunos pacientes, pero esos ensayos raramente duraron más de dos años.

Una vez que se aprueba un medicamento, en EE UU los médicos tienen amplia libertad para prescribirlo como lo consideren apropiado. La falta de datos a largo plazo no evitó que los médicos colocaran a decenas de millones de estadounidenses en tratamiento con antidepresivos de forma indefinida.

"A la mayoría de las personas se les administran estos medicamentos en atención primaria, después de una visita muy breve y sin síntomas claros de depresión clínica", dijo el Dr. Allen Frances, profesor emérito de psiquiatría de la Universidad de Duke. "Usualmente hay mejoría, y a menudo se debe al paso del tiempo o al efecto placebo.

"Pero el paciente y el médico no saben esto e inmerecidamente le dan crédito al antidepresivo. Ambos son reacios a detener lo que parece funcionar, y la prescripción inútil puede continuar durante años, o toda la vida".

The Times analizó los datos recopilados desde 1999 como parte de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. En total, más de 34,4 millones de adultos tomaron antidepresivos en 2013-4, muchos más que los 13,4 millones que lo hacían cuando hizo la encuesta de 1999-2000.

Los adultos mayores de 45 años, las mujeres y los blancos son más propensos a tomar antidepresivos que los adultos jóvenes, los hombres y las minorías. Pero el uso está aumentando en adultos mayores en todo el espectro demográfico.

Las mujeres blancas de más de 45 años representan alrededor de una quinta parte de la población adulta, pero representan el 41% de los usuarios de antidepresivos, en comparación con el 30% en el 2000, halló el análisis. Las mujeres blancas mayores representan el 58% de las personas tratadas con antidepresivos a largo plazo.

"Se constata que el número de usuarios crónicos se va acumulando año tras año", dijo el Dr. Mark Olfson, profesor de psiquiatría de la Universidad de Columbia. El Dr. Olfson y el Dr. Ramin Mojtabai, profesor de psiquiatría en la Universidad Johns Hopkins, ayudaron a The Times con el análisis.

Aún así, no está del todo claro si todas las personas con una prescripción indefinida deben dejarla. La mayoría de los médicos están de acuerdo en que un subconjunto de usuarios se beneficia de tomar antidepresivos toda la vida, pero no están de acuerdo en qué tan grande es el grupo.

El Dr. Peter Kramer, psiquiatra y autor de varios libros sobre antidepresivos, dijo que, si bien generalmente intenta que los pacientes con depresión de leve a moderada dejen los medicamentos, algunos informan que les ayudan.

"Aquí hay una cuestión cultural, que es cuánta depresión deben tolerar las personas cuando tenemos estos tratamientos que brindan una mejor calidad de vida", dijo el Dr. Kramer. "No creo que sea una pregunta que deba responderse por adelantado".

Los antidepresivos no son inofensivos; frecuentemente causan (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC181155/>) anestesia emocional, problemas sexuales -como la falta de deseo o la disfunción eréctil- y aumento de peso. Los usuarios crónicos dicen en las entrevistas que les generan una inquietud que es difícil de medir: dicen que la píldora diaria les hace dudar de su propia capacidad de recuperación.

"Hemos llegado a un lugar, al menos en Occidente, donde parece que la mitad de las personas están deprimidas y tomando medicamentos", dijo Edward Shorter, un historiador de psiquiatría de la Universidad de Toronto. "Tienes que preguntarte qué dice eso sobre nuestra cultura".

Los pacientes que intentan dejar de tomar los medicamentos a menudo dicen que no pueden hacerlo. En una encuesta reciente de 250 usuarios crónicos de medicamentos psiquiátricos, la mayoría de las veces antidepresivos, alrededor de la mitad de los que fueron disminuyendo su consumo calificaron la abstinencia como grave. Casi la mitad de los que intentaron dejar los medicamentos no pudieron hacerlo debido a estos síntomas.

En otro estudio de 180 usuarios de antidepresivos a largo plazo (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4970636/>), 130 informaron síntomas de abstinencia. Casi la mitad dijeron que se sentían adictos a los antidepresivos.

"Muchos criticaron la falta de información que aportaron los prescriptores sobre la abstinencia", concluyeron los autores. "Y muchos también expresaron decepción o frustración con la falta de apoyo para manejar la abstinencia".

Los fabricantes de medicamentos no niegan que algunos pacientes sufran síntomas severos cuando intentan liberarse de los antidepresivos.

"La probabilidad de desarrollar síndrome de interrupción varía según las personas, el tratamiento y las dosis prescritas", dijo Thomas Biegi, portavoz de Pfizer, fabricante de antidepresivos como Zoloft y Effexor. Instó a que los pacientes hablen con sus médicos para "reducir la dosis" y vayan dejando el medicamento tomando dosis cada vez más reducidas; y dijo que la compañía no podía proporcionar tasas específicas de abstinencia porque no las tenía.

La farmacéutica Eli Lilly, refiriéndose a dos antidepresivos populares, dijo en un comunicado que la compañía "sigue comprometida con Prozac y Cymbalta, ya que su seguridad y beneficios han sido reiteradamente afirmados por la FDA". La compañía no quiso decir qué tan frecuentes son los síntomas de abstinencia.

### **Náuseas y Zapping en el cerebro**

A mediados de la década de 1990, los principales psiquiatras reconocieron que la abstinencia podía ser un problema para los pacientes que toman antidepresivos modernos.

En 1997, en una conferencia en Phoenix patrocinada por el fabricante de medicamentos Eli Lilly, un panel de psiquiatras académicos produjo un extenso informe que detallaba los síntomas, como problemas de equilibrio, insomnio y ansiedad, que desaparecían al reiniciar el tratamiento.

Pero pronto el tema se desvaneció de la literatura científica. Y los reguladores del gobierno no se fijaron en estos síntomas, porque les parecía que el problema más grande era la depresión desenfrenada.

"En lo que nos estábamos concentrando era en la depresión recurrente", dijo el Dr. Robert Temple, subdirector de ciencias clínicas en el Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos de la FDA "Si la gente se enloqueciera por la abstinencia, creo que lo hubiéramos visto".

Los fabricantes de medicamentos tenían pocos incentivos para realizar costosos estudios sobre la mejor manera de dejar de consumir sus productos, y los fondos federales no han llenado esa brecha en la investigación.

Como resultado, las etiquetas de los medicamentos, en las que confían los médicos y muchos pacientes, brindan muy poca orientación para discontinuar una receta de forma segura.

"Los siguientes eventos adversos se informaron con una incidencia del 1% o superior", dice la etiqueta de Cymbalta, un antidepresivo líder. Entre otras reacciones de los pacientes que intentan dejarlos, enumera dolores de cabeza, fatiga e insomnio.

Los pocos estudios que se han publicado sobre la abstinencia de

los antidepresivos sugieren que es más difícil suspender unos medicamentos que otros. Esto se debe a las diferencias en la vida media de los medicamentos: el tiempo que le toma al cuerpo eliminar el medicamento una vez que se suspenden las píldoras.

Las marcas con una vida media relativamente corta, como Effexor y Paxil, parecen causar más síntomas de abstinencia más rápidamente que las que permanecen en el sistema más tiempo, como Prozac.

En uno de los primeros estudios de retirada que se han publicado, los investigadores de Eli Lilly hicieron que las personas que tomaban Zoloft, Paxil o Prozac interrumpieran las píldoras bruscamente, durante aproximadamente una semana. La mitad de los que tomaron Paxil experimentaron mareos graves; 42% sufrió confusión; y 39% insomnio.

Entre los pacientes que dejaron de tomar Zoloft, el 38% presentó irritabilidad severa; el 29% mareos; y 23%, fatiga. Los síntomas aparecieron poco después de que las personas dejaran los medicamentos y se resolvieron una vez que lo reanudaron.

Los tratados con Prozac, al dejarlo no experimentaron un aumento inicial en los síntomas, pero este resultado no debe sorprender. El Prozac tarda varias semanas en desaparecer completamente del cuerpo, por lo que la interrupción de una semana no es una prueba adecuada para estudiar la abstinencia.

En un estudio de Cymbalta, otro medicamento de Eli Lilly, las personas en abstinencia experimentaron, en promedio, de dos a tres síntomas. Los más comunes fueron mareos, náuseas, dolor de cabeza y parestesia: sensaciones de shock eléctrico en el cerebro que muchas personas llaman zapping cerebral. La mayoría de estos síntomas duraron más de dos semanas.

"La verdad es que el estado de la ciencia es absolutamente inadecuado", dijo la Dra. Derelie Mangin, profesora del departamento de medicina familiar de la Universidad McMaster en Hamilton, Ontario.

"No tenemos suficiente información sobre las implicancias del retiro de los antidepresivos, por lo que no podemos diseñar guías adecuadas de reducción de las dosis".

Durante las entrevistas, docenas de personas que habían experimentado síndrome de abstinencia a los antidepresivos contaron historias similares: al principio, los medicamentos a menudo aliviaban los problemas de estado de ánimo. Después de un año más o menos, no estaba claro si el medicamento estaba teniendo algún efecto.

Sin embargo, dejarlos era mucho más difícil y extraño de lo esperado.

"Tarde un año en dejarlos completamente, un año", dijo el Dr. Tom Stockmann, psiquiatra de 34 años de East London, quien experimentó aturdimiento, confusión, vértigo y zapping cerebral, cuando dejó de tomar Cymbalta después de 18 meses.

Para acabar con la prescripción de manera segura, comenzó a abrir las cápsulas, quitando algunas gotas del medicamento cada día para ir disminuyendo la dosis, la única salida, decidió.

"Sabía que algunas personas experimentaban síndromes de abstinencia", dijo el Dr. Stockmann, "pero no tenía idea de lo difícil que sería".

Robin Hempel, de 54 años, madre de cuatro hijos que vive cerca de Concord, N.H., comenzó a tomar el antidepresivo Paxil hace 21 años por un síndrome premenstrual severo y por recomendación de su ginecólogo.

"El médico le dijo: 'Esta pequeña píldora va a cambiar tu vida'", dijo la Sra. Hempel. "Bueno, lo hizo".

El medicamento mitigó sus síntomas del síndrome premenstrual, pero también le hizo ganar 40 libras en nueve meses. Dejarlas era casi imposible: al principio, su médico se la redujo demasiado rápidamente, dijo.

Tuvo éxito en su último intento, en 2015, al ir disminuyéndola a lo largo de varios meses desde 20 miligramos a 10, luego a 5, y "finalmente a partículas de polvo", después de lo cual estuvo postrada en cama durante tres semanas con mareos intensos, náuseas y ataques de llanto, dijo ella.

"Si me hubieran dicho los riesgos de tratar de dejar este medicamento, nunca lo habría comenzado", dijo la Sra. Hempel. "Un año y medio después de dejarlo, sigo teniendo problemas. Ahora no me reconozco; no tengo la creatividad, la energía. Ella - Robin - se ha ido". Al menos algunas de las preguntas más urgentes sobre el retiro de antidepresivos pronto tendrán una respuesta.

El Dr. Mangin, de la Universidad McMaster, dirigió un equipo de investigación en Nueva Zelanda que recientemente completó el primer ensayo riguroso a largo plazo sobre la abstinencia.

El equipo reclutó a más de 250 personas en tres ciudades que habían estado tomando Prozac a largo plazo y estaban interesadas en irlo disminuyendo gradualmente. Dos tercios del grupo habían estado tomando el medicamento por más de dos años, y una tercera por más de cinco años.

El equipo asignó aleatoriamente a los participantes a uno de dos regímenes. La mitad lo fueron reduciendo gradualmente, recibiendo una cápsula cada día que, durante un período de un mes o más, contenía cantidades progresivamente menores del fármaco.

La otra mitad creía que se lo estaban reduciendo, pero recibían cápsulas con su dosis habitual. Los investigadores siguieron a ambos grupos durante un año y medio. Todavía están analizando los datos, y sus hallazgos serán publicados en los próximos meses.

Pero a raíz de este esfuerzo y de otra experiencia clínica, una cosa ya está clara dijo el Dr. Mangin: Los síntomas de algunas personas eran tan graves que no podían soportar dejar de tomar el medicamento.

"Incluso con una retirada lenta de un medicamento con una vida media relativamente larga, estas personas tenían síntomas

significativos de abstinencia, por lo que tuvieron que reiniciar el medicamento", dijo.

Por ahora, las personas que han seguido los consejos del médico y no han podido dejarlo están recurriendo a un método llamado *microtampering*: hacer pequeñas reducciones durante un largo período de tiempo, nueve meses, un año, dos años, lo que sea necesario.

"Las tasas de reducción de las dosis que recomiendan los médicos a menudo son muy, muy rápidas", dijo Laura Delano, quién experimentó síntomas graves al tratar de dejar varios medicamentos psiquiátricos. Ella ha creado un sitio web, The Withdrawal Project, que proporciona recursos sobre el retiro de medicamentos psiquiátricos, incluyendo una guía para reducirlos gradualmente.

Ella es apenas la única desconcertada por la escasez de buenos consejos médicos sobre la eliminación de recetas que se han vuelto tan comunes.

"Se ha tardado mucho, mucho tiempo en conseguir que alguien preste atención a este tema y lo tome en serio", dijo Luke Montagu, empresario de medios de comunicación y cofundador del Consejo para la Psiquiatría Basada en la Evidencia con sede en Londres, quién presionó para que se hiciera la revisión de la dependencia y adicción a los medicamentos recetados en Gran Bretaña.

"Usted tiene esta enorme comunidad paralela que ha surgido, en gran parte en línea, en la que las personas se apoyan mutuamente durante el proceso de retirada y desarrollan mejores prácticas en gran medida sin la ayuda de los médicos", dijo.

El Dr. Stockmann, psiquiatra en el este de Londres, no estaba del todo convencido de que la abstinencia fuera un problema grave antes de que él mismo la padeciera. Su estrategia de *microtampering* finalmente funcionó.

"Hubo un momento realmente significativo", recordó. "Estaba caminando cerca de mi casa, cruzando un bosque, y de repente me di cuenta de que volvía sentir toda la gama de emociones. El trino de los pájaros era mas fuerte, los colores más vívidos, estaba feliz".

"He visto que a muchas personas se quejan de esto, pacientes, no se les creen, no los toman en serio", agregó. "Eso tiene que parar".

### Argentina. El abuso de analgésicos causa 5400 muertes por año

Urgente 24, 14 de marzo de 2018

<https://www.urgente24.com/275052-el-abuso-de-analgicos-causa-5400-muertes-por-ano>

Un estudio llevado a cabo por el Sindicato Argentino de Farmacéuticos y Bioquímico destacó que este tipo de sobredosis aumentó un 30% en los últimos 3 años.

Unas 5.400 personas mueren cada año por el abuso en el uso de analgésicos, según se desprende de un relevamiento llevado

adelante por el Sindicato Argentino de Farmacéuticos y Bioquímico (SAFYB), que alertó que este tipo de sobredosis aumentó un 30% por ciento en los últimos 3 años.

El titular de SAFYB, Marcelo Peretta, aseguró que el consumo de medicamentos para el dolor creció a niveles descontrolados en la Argentina, donde mueren 5.400 por año por abuso de estas drogas.

La entidad que releva anualmente el consumo de fármacos por categoría detectó en el último trienio un creciente consumo de productos para el dolor, no sólo los de venta libre como Aspirina, Paracetamol o Ibuprofeno, sino también de los recetados tipo "opiáceos", como Oxidona, Codeína y Morfina. "La gente tiene baja tolerancia al dolor y comienza desde edad temprana a consumir analgésicos, primero de los leves y luego de los potentes; hay automedicación y sobreprescripción", señala el informe de SAFYB.

Según afirmó la entidad: "El 85% de los adultos utiliza analgésicos de venta libre. 2/3 lo hace mensualmente y 1/3 semanalmente, aunque sin conocimiento sobre cómo seleccionarlos e ingerirlos adecuadamente". Las estadísticas muestran que las sobredosis de analgésicos aumentaron un 30% entre marzo 2015 y 2018, en todos los grupos de edad, hombres y mujeres, más en zonas urbanas que en rurales.

Consumir medicamentos sin prescripción puede traer consecuencias leves o severas sobre el organismo de quienes los consumen.

Algunos fármacos pueden provocar adicción: las benzodiazepinas, que inhiben el sistema nervioso central, o los antitusivos con codeína pueden originar cuadros adictivos sin que la persona se percate: su uso debe ser estrictamente vigilado por el médico.

Si se administran dosis inferiores a las requeridas, los medicamentos no logran el efecto deseado: ello es especialmente cierto en el caso de los niños, ya que las madres tienden a administrar los fármacos en función de la edad y no del peso de sus hijos, o bien acostumbran a seguir las indicaciones del envase sin conocer el peso del niño.

Muchos medicamentos tienen efectos secundarios por sí solos o cuando entran en interacción con otras sustancias y medicamentos. Por eso, cuando se visita al médico, este realiza una serie de preguntas para conocer el estado de salud del paciente y determinar el tratamiento idóneo para su dolencia. Quienes se automedican corren el riesgo de equivocarse en el diagnóstico. Por ejemplo, una simple tos puede ser síntoma de problemas gástricos desconocidos, y cuando se retrasa un diagnóstico acertado muchas enfermedades se pueden agravar. Personas que sufren de hipertensión o diabetes pueden sufrir efectos secundarios bastante nocivos cuando toman medicamentos sin prescripción médica.

Asimismo, está el riesgo de sufrir sobredosis por tomar cantidades equivocadas del medicamento. Bacterias súper-resistentesEl desarrollo de antibióticos cada vez más efectivos se ve afectado por su uso indiscriminado, ya que los microorganismos que deben atacar mutan y se vuelven

resistentes a estos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera como una de las 3 mayores amenazas para la salud humana la resistencia de las bacterias a los antibióticos, causada por la sobreexplotación y mal uso de antibióticos en humanos y animales.

Además, numerosos medicamentos interactúan entre sí, provocando efectos negativos: los descongestionantes con pseudoefedrina, por ejemplo, disminuyen el efecto de los medicamentos utilizados para tratar la presión alta; y la aspirina interactúa negativamente con algunos medicamentos contra la diabetes, como la insulina, aumentando su efecto.

**EE UU. Prevalencia y factores asociados al uso de estimulantes recetados, uso indebido, trastornos de uso y motivaciones para el uso indebido entre adultos en EE UU** (*Prevalence and correlates of prescription stimulant use, misuse, use disorders, and motivations for misuse among adults in the United States*)

W.M. Compton, B. Han, C. Blanco et al.  
*American Journal of Psychiatry*, published Online:16 Apr 2018  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17091048>

**Objetivo.** Los autores trataron de examinar simultáneamente la prevalencia y los factores asociados al uso de estimulantes recetados, el uso indebido, los trastornos por uso y las motivaciones para su uso indebido entre la población adulta de EE UU.

**Método.** Este fue un estudio de una muestra representativa de hogares a nivel nacional que investigó la salud y el consumo de medicamentos entre los adultos mayores de 18 años, más concretamente se utilizaron las Encuestas Nacionales sobre Consumo de Drogas y Salud de 2015 y 2016 (N = 102,000). Se midió el consumo de estimulantes recetados, uso sin uso indebido, uso indebido sin tener un trastorno de uso, y mal uso con trastornos de uso, así como las características sociodemográficas, condiciones de salud y la salud mental.

**Resultados.** Entre los adultos de EE UU, el 6,6% (promedio anual) usó estimulantes recetados; 4,5% los utilizó sin hacer uso indebido, 1,9% los malutilizó sin tener un trastorno de uso, y 0,2% tenía trastornos de uso. Los adultos con trastornos de uso de estimulantes recetados en el último año no difirieron de aquellos con uso indebido sin trastorno de uso, en ninguna de las características sociodemográficas examinadas ni en muchos de los problemas examinados sobre el uso de sustancias. Las motivaciones más comúnmente reportadas para el uso indebido fueron ayudar a mantenerse alerta o concentrarse (56,3%). La fuente más probable de los estimulantes recetados mal utilizados fueron los amigos o parientes (56,9%). La mayor frecuencia de uso indebido y el trastorno por consumo de estimulantes con prescripción se asoció con una mayor probabilidad de obtener medicamentos de médicos o traficantes de drogas o extraños y menos probabilidades de obtenerlos de amigos o parientes.

**Conclusiones.** Aproximadamente 16 millones de adultos estadounidenses usaron estimulantes recetados en el año anterior (promedio anual), 5 millones utilizaron mal los estimulantes recetados y 0,4 millones tenían trastornos de uso. La mejora cognitiva fue la razón más común de uso indebido de

estimulantes recetados. Los pacientes que usan su medicación para la mejora cognitiva o comparten sus medicamentos con otras personas presentan un alto riesgo.

**EE UU. Benzodiazepinas: el "otro problema de las medicinas recetadas" en Estados Unidos** (*Benzodiazepines: America's 'other prescription drug problem'*)

J.H. Schumann

NPR, 26 de abril de 2018

<https://www.npr.org/sections/health-shots/2018/04/26/602213172/benzodiazepines-america-s-other-prescription-drug-problem>

Traducido por Salud y Fármacos

Drew tenía 30 años. Su historial médico incluía abuso de alcohol, pero había estado sobrio durante varios meses cuando empezó a ser mi paciente.

Su médico anterior le había dado una receta de Ativan, o lorazepam, que se utiliza con frecuencia para aliviar los temblores y las convulsiones por abstinencia de alcohol.

Mi primera inclinación fue irle quitando el medicamento, bajando y espaciando las dosis. Pero la inercia es fuerte en la atención médica, y Drew me impuso seguir proporcionándole lorazepam a su dosis habitual durante otro mes mientras afianzaba su situación con un nuevo trabajo.

La siguiente vez que supe algo de él fue un par de semanas después cuando un colega me leyó el obituario de Drew en el periódico local. No mencionaba la causa de muerte. Pero yo sabía que podría haberse metido en graves problemas si hubiera mezclado el alcohol u otras drogas con su lorazepam.

Lorazepam es una benzodiazepina, una clase de medicamentos conocidos como sedantes-hipnóticos. Se usan con frecuencia en EE UU para tratar la ansiedad y el insomnio. Otros medicamentos de la misma categoría son Valium y Xanax.

El problema con las benzos, como también se los conoce, es que son medicamentos altamente adictivos, tanto física como psicológicamente. Detenerlos bruscamente puede generar síntomas de abstinencia como los que Drew esperaba evitar cuando dejó el alcohol.

Además, con el uso crónico, nuestro metabolismo se ajusta a las benzos. Necesitamos dosis más altas para lograr los mismos efectos.

Cuando se toman regularmente, las benzos pueden tener el efecto secundario de distorsionar la capacidad para dormir sin ellas. Cuando se utilizan para la ansiedad, su interrupción o abstinencia pueden provocar el retorno malvado de los síntomas que deben tratar.

Debido a su potencial adictivo, las benzos son sustancias controladas, cuyo uso es regulado y monitoreado por la Drug Enforcement Administration (DEA).

Con tanta atención comprensiblemente dirigida al apetito insaciable de la nación por otras sustancias controladas, los

opiáceos, no es de extrañar que los peligros del uso excesivo de las benzodiazepinas no hayan atraído tanto escrutinio.

Pero eso está empezando a cambiar.

Un ensayo reciente publicado en el New England Journal of Medicine titulado "Nuestro otro problema con los medicamentos recetados" destaca el crecimiento masivo en el uso y abuso de las benzos en EE UU, incluyendo el hecho de que el número de muertes atribuidas a la sobredosis de benzodiazepinas se ha multiplicado por siete en las dos décadas pasadas.

Eso no es del todo sorprendente si tenemos en cuenta que el número de recetas de benzodiazepinas aumentó un 67% a 13,5 millones por año en 2013 de 8,1 millones en 1999.

Si bien las tasas de mortalidad y las prescripciones de opiáceos aún superan sustancialmente a las de benzos, la combinación de los dos tipos de medicamentos es particularmente mortal.

Tres cuartas partes de las muertes atribuidas a las benzodiazepinas también involucran un opiáceo, lo que en 2016 resultó en una severa advertencia de la FDA sobre el peligro de combinar los medicamentos.

La psiquiatra de Stanford Anna Lembke, autora principal del ensayo del New England Journal of Medicine, tilda a nuestra sobreprescripción y al consumo excesivo de benzos de "epidemia oculta", porque sigue siendo poco publicitada en comparación con la crisis de opiáceos. "Incluso si logramos controlar el problema de los opiáceos, las benzodiazepinas seguirán allí", me dijo en una entrevista.

Su ensayo también menciona el creciente problema de las benzos sintéticas, fabricadas en laboratorios clandestinos y vendidas en Internet sin la aprobación de la FDA, sin receta médica o sin la supervisión de la farmacia

Uno de estos medicamentos de diseño se llama clonazolam: una combinación química de clonazepam (nombre comercial Klonopin) y alprazolam (nombre comercial Xanax).

Clonazolam no tiene ningún uso médico. Es un producto químico ideado para uso recreativo y para el lucro. Pero es de cien a mil veces más potente que las benzos estándar, según Lembke. Esto significa que su riesgo de sobredosis es también sustancialmente mayor.

En otro artículo reciente sobre benzos, la autora Maia Szalavitz señala que el uso de estos medicamentos se ha desbocado, incluso sin el marketing que llevó a los opiáceos a primer plano en la década de 1990 y principios de 2000. Entonces y ahora, la mayoría de las benzos estaban disponibles como genéricos, sin embargo, el número de recetas continúa creciendo.

La periodista Paula Span, que escribe regularmente sobre envejecimiento para The New York Times, publicó un artículo reciente sobre el uso generalizado y los riesgos de las benzos en los ancianos, para quienes representan un peligro especial.

La Sociedad Estadounidense de Geriátrica clasifica a las benzos como "inapropiadas" para su uso en ancianos, debido que pueden

interaccionar con otros medicamentos y provocar reacciones adversas. En las personas mayores, las benzos también aumentan el riesgo de caídas y pueden afectar la memoria.

Desafortunadamente, como la calidad del sueño disminuye a medida que envejecemos, a muchos estadounidenses se les prescriben benzos para ayudar a dormir.

Al igual que con Drew, he tenido muchos otros pacientes que vienen a verme y están tomando benzos recetadas por otro médico.

Con la creciente conciencia sobre el problema con los opioáceos que tiene nuestra nación, muchos pacientes me piden que los ayude a dejar los opiáceos o a no comenzarlos en primer lugar.

Ojalá se pudiera decir lo mismo de las benzodiazepinas.

### **Los estadounidenses mayores están adictos a las vitaminas a pesar de la escasa evidencia de su utilidad** (*Older Americans are hooked on vitamins despite scarce evidence they work*)

Liz Szabo

*Kaiser Health News*, 4 de abril de 2018

<https://khn.org/news/older-americans-are-hooked-on-vitamins-despite-scarce-evidence-they-work/>

Traducido por Salud y Fármacos

Cuando era una joven médica, la Dra. Martha Gulati notó que muchos de sus mentores prescribían vitamina E y ácido fólico a los pacientes. A principios de la década de 1990, estudios preliminares relacionaron ambos suplementos con un menor riesgo de enfermedad cardíaca.

Ella también instó a su padre a que tomara las píldoras: "Papá, deberías tomar estas vitaminas, porque cada cardiólogo las toma o se las recomienda a sus pacientes", recordó Gulati, ahora jefe de cardiología de la facultad de medicina de la Universidad de Arizona en Phoenix.

Pero solo unos años más tarde, se descubrió a sí misma invirtiendo el rumbo, cuando se publicaron rigurosos ensayos clínicos que descubrieron que ni la vitamina E ni los suplementos de ácido fólico hacían nada para proteger el corazón. Peor aún, los estudios relacionaron las dosis altas de vitamina E con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, cáncer de próstata y muerte por cualquier causa.

Más de la mitad de los estadounidenses toman suplementos vitamínicos, incluyendo el 68% de los mayores de 65 años, según una encuesta de Gallup de 2013. Entre los adultos mayores, el 29% toma cuatro o más suplementos de cualquier tipo, según un estudio del *Journal of Nutrition* publicado en 2017.

A menudo, los estudios preliminares alimentan la exuberancia irracional acerca de un suplemento dietético prometedor, haciendo que millones de personas confíen en la tendencia. Muchos nunca se detienen. Continúan a pesar de que estudios más rigurosos, que pueden tomar muchos años en completarse, casi nunca encuentran que las vitaminas previenen enfermedades y, en algunos casos, causan daños.

"El entusiasmo tiende a superar la evidencia", dijo la Dra. JoAnn Manson, jefe de medicina preventiva en el Brigham and Women's Hospital de Boston.

No hay evidencia concluyente de que los suplementos dietéticos eviten las enfermedades crónicas en el estadounidense promedio, dijo Manson. Y aunque un puñado de estudios sobre vitaminas y minerales han tenido resultados positivos, esos hallazgos no han sido lo suficientemente fuertes como para recomendar suplementos al público general de los EE UU, dijo.

Los Institutos Nacionales de Salud han gastado más de US\$2.400 millones desde 1999 en el estudio de vitaminas y minerales. Sin embargo, "no tenemos mucho que mostrar por toda la investigación que hemos realizado", dijo la Dra. Barnett Kramer, directora de prevención de cáncer en el Instituto Nacional del Cáncer.

### **En busca de la solución mágica**

Kramer dijo que una gran parte del problema podría deberse a que gran parte de la investigación nutricional se ha basado en suposiciones erróneas, incluyendo la idea de que las personas necesitan más vitaminas y minerales de lo que proporciona una dieta típica; que las megadosis son siempre seguras; y que los científicos pueden proporcionar los beneficios de las verduras como el brócoli en una píldora diaria.

Los alimentos ricos en vitaminas pueden curar enfermedades relacionadas con la deficiencia de vitaminas. Se demostró que las naranjas y limones previnieron el escorbuto en los marineros del siglo XVIII privados de vitaminas. Y la investigación ha demostrado durante mucho tiempo que las poblaciones que comen muchas frutas y verduras tienden a ser más saludables que las que no lo hacen.

Pero Kramer dijo que cuando los investigadores intentaron entregar los ingredientes clave de una dieta saludable en una cápsula casi siempre fallaron.

Es posible que los químicos en las frutas y vegetales de su plato interaccionen de forma que los científicos no entienden completamente, y que no pueden replicarse en una tableta, dijo Marjorie McCullough, directora estratégica de epidemiología nutricional de la Sociedad Americana del Cáncer.

Tal vez más importante, es el hecho que la mayoría de los estadounidenses obtienen muchos de los elementos esenciales, de todos modos. Aunque la dieta occidental tiene muchos problemas, demasiado sodio, azúcar, grasas saturadas y calorías, en general, no le faltan vitaminas, dijo Alice Lichtenstein, profesora de la Facultad de Ciencias y Políticas de Nutrición de la Universidad de Tufts.

Y aunque hay más de 90.000 suplementos dietéticos para elegir, las agencias de salud federales y los asesores aún recomiendan que los estadounidenses satisfagan sus necesidades nutricionales con alimentos, especialmente frutas y verduras.

Además, la comida estadounidense está altamente fortificada: con vitamina D en la leche, yodo en la sal, vitamina B en la harina e incluso calcio en algunas marcas de jugo de naranja.

Sin siquiera darse cuenta, alguien que come un almuerzo o desayuno típico "esencialmente está tomando una multivitamina", dijo la periodista Catherine Price, autora de "Vitamina: cómo las vitaminas revolucionaron la forma en que pensamos acerca de la comida".

Eso puede hacer que el estudio de las vitaminas sea aún más complicado, dijo Price. Los investigadores pueden tener problemas para encontrar un verdadero grupo control, sin exposición a vitaminas suplementarias. Si todos en un estudio consumen alimentos enriquecidos, las vitaminas pueden parecer menos efectivas.

El cuerpo regula de forma natural los niveles de muchos nutrientes, como la vitamina C y muchas vitaminas B, dijo Kramer, al excretar lo que no necesita en la orina. "Es difícil evitar la obtención de toda la gama de vitaminas" agregó.

No todos los expertos están de acuerdo. El Dr. Walter Willett, profesor de T.H. Chan School of Public Health de Harvard, dice que es razonable tomar un multivitamínico diario "para estar seguros". Willett dijo que los ensayos clínicos subestiman los verdaderos beneficios de los suplementos porque no son lo suficientemente largos, a menudo duran de cinco a 10 años. Podrían necesitarse décadas para detectar una menor tasa de cáncer o enfermedad cardíaca en los que toman vitaminas, dijo.

### **Los usuarios de vitaminas empiezan por ser más saludables**

Para Charlsa Bentley, de 67 años, estar al día con la última investigación sobre nutrición puede ser frustrante. Dejó de tomar calcio, por ejemplo, después de que los estudios descubrieran que no protege de las fracturas óseas. Estudios adicionales sugieren que los suplementos de calcio aumentan el riesgo de cálculos renales y enfermedades cardíacas.

"Furtivamente mastiqué esos suplementos de calcio, y luego un estudio dijo que no servían para nada", dijo Bentley, de Austin, Texas. "Es difícil saber qué es efectivo y qué no".

Bentley todavía toma cinco suplementos al día: un complejo multivitamínico para prevenir los ojos secos, magnesio para prevenir los calambres mientras hace ejercicio, arroz de levadura roja para prevenir la diabetes, coenzima Q10 para la salud general y vitamina D por recomendación de su médico.

Al igual que muchas personas que toman suplementos dietéticos, Bentley también hace ejercicio regularmente, juega al tenis de tres a cuatro veces por semana, y vigila lo que come.

Las personas que toman vitaminas tienden a ser más saludables, son de estratos socioeconómicos más altos y están mejor educadas que las que no lo hacen, dijo Kramer. Probablemente sean menos propensas a sucumbir a una enfermedad cardíaca o cáncer, tanto si toman suplementos como si no. Eso puede sesgar los resultados de la investigación, haciendo que las píldoras de vitaminas parezcan más efectivas de lo que realmente son.

### **Suposiciones defectuosas**

Los hallazgos preliminares también pueden llevar a los investigadores a conclusiones erróneas.

Por ejemplo, desde hace mucho tiempo, los científicos han observado que las personas con altos niveles de un aminoácido llamado homocisteína tienen más probabilidades de tener ataques al corazón. Debido a que el ácido fólico puede reducir los niveles de homocisteína, los investigadores pensaron que los suplementos de ácido fólico podían prevenir los ataques cardíacos y los accidentes cerebrovasculares.

En una serie de ensayos clínicos, las píldoras de ácido fólico redujeron los niveles de homocisteína, pero no aportaron ningún beneficio general para la enfermedad cardíaca, dijo Lichtenstein.

Los estudios del aceite de pescado también pueden haber llevado a los investigadores por mal camino.

Cuando los estudios de grandes poblaciones mostraron que las personas que comen muchos mariscos tenían menos ataques de corazón, muchos asumieron que los beneficios provenían de los ácidos grasos omega-3 del aceite de pescado, dijo Lichtenstein.

Estudios rigurosos no han podido demostrar que los suplementos de aceite de pescado prevengan los ataques de corazón. Un ensayo clínico de píldoras de aceite de pescado y vitamina D, cuyos resultados se espera que sean publicados este año, puede proporcionar resultados más claros sobre si previenen la enfermedad.

Pero es posible que los beneficios de las sardinas y el salmón no tengan nada que ver con el aceite de pescado, dijo Lichtenstein. Las personas que comen pescado para cenar podrían estar más saludables debido a lo que no comen, como el pastel de carne y las hamburguesas con queso.

"Comer pescado es probablemente algo bueno, pero no hemos podido demostrar que tomar [suplementos] de aceite de pescado sirva de algo", dijo el Dr. Steven Nissen, presidente de medicina cardiovascular de la Cleveland Clinic Foundation.

### **¿Demasiado de una cosa buena?**

Tomar megadosis de vitaminas y minerales, usando cantidades que las personas nunca podrían consumir a través de los alimentos, podría ser aún más problemático.

"Tomar un producto natural es atractivo, incluso si lo toma de forma totalmente antinatural", dijo Price.

Los primeros estudios, por ejemplo, sugirieron que el beta caroteno, una sustancia que se encuentra en las zanahorias, podría ayudar a prevenir el cáncer.

En las pequeñas cantidades que proporcionan las frutas y verduras, el betacaroteno y sustancias similares parecen proteger al cuerpo de un proceso llamado oxidación, que daña las células sanas, dijo el Dr. Edgar Miller, profesor de medicina en la Escuela de Medicina Johns Hopkins.

Los expertos se sorprendieron cuando en la década de 1990, dos grandes estudios bien diseñados descubrieron que las píldoras de beta caroteno en realidad aumentaban las tasas de cáncer de pulmón. Del mismo modo, un ensayo clínico publicado en 2011 descubrió que la vitamina E, también antioxidante, aumentaba el riesgo de cáncer de próstata en hombres en un 17%. Tales

estudios recordaron a los investigadores que la oxidación no es del todo mala; ayuda a matar bacterias y células malignas, eliminándolas antes de que puedan convertirse en tumores, dijo Miller.

"Las vitaminas no son inertes", dijo el Dr. Eric Klein, experto en cáncer de próstata de la Clínica Cleveland que dirigió el estudio de vitamina E. "Son agentes biológicamente activos". Tenemos que pensar en ellos de la misma manera que en los medicamentos. Si tomas una dosis demasiado alta, causan efectos secundarios".

Gulati, la médico de Phoenix, dijo que su experiencia con la recomendación de suplementos a su padre le enseñó a ser más cautelosa. Ella dijo que estaba esperando los resultados de grandes estudios, como la prueba de aceite de pescado y vitamina D, para usarlos como guía al dar consejos sobre vitaminas y suplementos.

"Deberíamos ser médicos responsables", dijo, "y esperar a tener los datos".

**Las plantas de producción farmacéutica están descargando una gran cantidad de medicamentos en los ríos.**

*(Pharmaceutical manufacturing plants are sending lots of medicine into the water supply)* Ver en **Boletín FÁrmas:Ética, Derecho y Ensayos Clínicos 21(3) bajo, Ética en Conducta de la Industria**

Ed Silverman

Statnews, 23 de mayo de 2018

<https://www.statnews.com/pharmalot/2018/05/23/pharmaceutical-manufacturing-wastewater-treatment/>

Traducido por Salud y FÁrmas